
Parecer técnico-científico: TEGSEDI® (inotersena)
no tratamento da polineuropatia amiloidótica
familiar relacionada à transtirretina em pacientes
adultos não atendidos pela terapia com
estabilizadores da proteína TTR no SUS.

(Pacientes em estágio 1 não respondedores ao tratamento com
estabilizadores da proteína TTR e Pacientes em estágio 2)



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

PTC Farmacêutica do Brasil

Versão: 21 de Fevereiro de 2022

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: TEGSEDI® (inotersena nonadecassódica) no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS. (Estágio 1 não respondedores ao tratamento com estabilizadores da proteína TTR e Estágio 2)

ÓRGÃO FINANCIADOR: PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

AUTORES: Maicon Falavigna¹, Celina Borges Migliavaca², Cinara Stein²

REVISORES: Ellen Paula³, Marcia Treglia³, Steve Hill⁴

DISCLOSURE: O dossiê foi elaborado pela empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, tendo sido liderado pelo sócio-diretor Maicon Falavigna, com a

¹ Sócio-diretor, HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA;

² Analista Técnica, HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA;

³ Gerente de acesso ao mercado na PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL;

⁴ Diretor Senior, Global Market Access at PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL;



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

declaração de todos os seus potenciais conflitos de interesse pessoais estando apresentados na página eletrônica www.maicon.me/disclosure-of-interests. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. Todas as sugestões feitas pela área de Acesso a Mercado da PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA foram discutidas previamente. Em relação às proposições da demandante, foram realizadas em específico, de relevante: informações sobre a taxa de falha de tafamidis a partir de dados levantados pela consultoria Heads in Health, especializada em inteligência de dados do DATASUS, necessidades não atendidas no Brasil e dados referentes ao programa de acompanhamento de pacientes. A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese de evidências ou avaliação da qualidade da evidência. Os modelos de custo-efetividade e de análise do impacto orçamentário tiveram sua estrutura e programação desenvolvida especificamente para o contexto nacional, sendo de responsabilidade da HTAnalyze. A veracidade das informações pode ser averiguada através de contato com o supervisor do projeto pelos endereços: maicon@htanalyze.com ou contato@maicon.me.



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198 – 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

São Paulo, 21 de fevereiro de 2022.

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC)

A PTC Farmacêutica do Brasil LTDA. (PTC), estabelecida na Rua Conceição de Monte Alegre nº 198, Edifício Acarai – Andar 17 – Cidade Monções, CEP 04563-060, São Paulo – SP, inscrito no CNPJ nº 25.210.463/0001-09, vem respeitosamente, por meio de seu Representante Legal apresentar o dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde do novo medicamento TEGSEDI® (inotersena).

O TEGSEDI® (inotersena) obteve registro sanitário pela ANVISA em 29 de outubro de 2019 (ANEXO I) e seu referente Documento Informativo de Preços foi protocolado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no mês de dezembro de 2019, com o pleito de Categoria I. Devido as particularidades do medicamento, cuja abordagem terapêutica difere dos medicamentos convencionais por ser um silenciador gênico, o processo de preço pela Secretaria-Executiva foi deferido apenas em setembro de 2021, segundo a NOTIFICAÇÃO Nº 657/2021/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA, a CMED definiu como Preço Fábrica (ICMS 18% Lista Negativa) máximo permitido para comercialização do produto TEGSEDI® (inotersena) o valor de R\$ 46.930,32 para cada dose. Desta forma, calcula-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) em R\$ 36.826,22 por dose, o que leva em conta desconto mandatório (CAP – Coeficiente de Adequação de Preços/CMED) de 21,53%.

- A PTC, comprometida com a expansão do acesso, garantia de equidade, bem como em suprir as reais necessidades médicas não atendidas em doenças raras no país, e a favor da promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde, além de assegurar a segurança e a eficiência no tratamento dessa população, vem apresentar as seguintes ações: Atualmente há parceria estabelecida entre o laboratório Mendelics e a PTC para o fornecimento gratuito de teste genético para a mutação TTR para casos suspeitos de PAF-TTR em Centros de Referência do SUS, permitindo o diagnóstico precoce em estágios iniciais e até mesmo o uso de medicamento menos oneroso para o sistema (tafamidis).
- Os pacientes com PAF-TTR, que tenham prescrição médica de TEGSEDI® (inotersena) tem acesso ao programa AMAH – Atendimento, suporte ao paciente e Monitoramento em Amiloidose Hereditária, oferecido pela PTC. O objetivo do programa é prestar acompanhamento continuado durante o tratamento com o TEGSEDI® (inotersena) e monitorar parâmetros e eventos adversos. Deste modo, os pacientes do SUS poderão

acessar o programa, que é 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 o TEGSEDI® (inotersena).

Além disso, reforçando nosso compromisso com a sustentabilidade do sistema, nos colocamos à disposição para debater estratégias que visem garantir o acesso dos pacientes ao tratamento e a eficiência do SUS. Entre as alternativas a serem potencialmente discutidas salientamos: a busca da desoneração fiscal para o medicamento, a possibilidade da via de comercialização por importação direta do TEGSEDI® (inotersena), negociação de preço com possibilidade de bonificação (doação) de acordo com o volume de vendas contratadas, ampliação de ações de testagem e do programa de monitoramento de pacientes, suporte para o desenvolvimento de protocolos e para ações de monitoramento, além de estarmos abertos para debater estratégias de compartilhamento de risco.

A PAF-TTR é caracterizada como uma doença genética rara, hereditária, multissistêmica, progressiva, debilitante e fatal e associada a uma expectativa de vida média de apenas 10 anos desde o início dos sintomas, se não tratada a causa subjacente.

Pacientes e cuidadores consideram a estabilização da doença e a melhora na qualidade de vida como o objetivo principal do tratamento, uma vez que a progressão, conforme história natural da doença, impacta negativamente tanto a saúde física como o bem-estar emocional.

A inclusão dos novos silenciadores do gene TTR no paradigma de terapias para pacientes com PAF-TTR tem o potencial de mudar radicalmente a perspectiva terapêutica e oferecer aos pacientes e suas famílias melhoras significativas na qualidade de vida e em sintomas que afetam o dia a dia de quem, atualmente, não possui qualquer alternativa disponível. A opção de tratamento farmacológico disponível no SUS (tafamidis meglumina) pode promover a estabilização da doença quando empregada na fase inicial da PAF-TTR (estágio 1). Sendo assim, há uma inquestionável e importante necessidade terapêutica não atendida para PAF-TTR em estágio 2 no PCDT aprovado e publicado pela CONITEC, que poderá ser muito bem atendida pelo TEGSEDI® (inotersena), que trata a causa subjacente da condição e reduz o impacto da doença em estágios mais avançados (Estágios 1 e 2). Ademais, o TEGSEDI® (inotersena) promoveu regressão da doença (mudança do estágio 2 para o estágio 1) em parcela relevante dos pacientes.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de TEGSEDI® (inotersena), em pacientes com PAF-TTR não atendidos pela terapia com tafamidis, incluindo pacientes em estágio 1 não respondedores e pacientes em estágio 2 da doença, para o qual o tafamidis não possui efetividade documentada e, consequentemente, não possui indicação de uso no SUS. Os estudos clínicos de TEGSEDI® (inotersena) demonstram, através de resultados de eficácia clinicamente e estatisticamente significativos, retardo na progressão da doença e melhora na qualidade de vida dos pacientes com PAF-TTR, tanto para pacientes em estágio 1 da doença (incluindo pacientes que sofreram falha terapêutica ao estabilizador da proteína TTR- tafamidis), quanto para estágio 2. Esses resultados estão em linha com a indicação proposta para a presente incorporação.

No modelo de custo efetividade proposto, o TEGSEDI® (inotersena) apresenta uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.722.451/AVAQ, quando comparado ao melhor tratamento de suporte disponível. Por sua vez, o ganho incremental de 6,56 AVAQs apresentado pelo TEGSEDI® (inotersena) reforça os resultados significativos para os pacientes.

Na análise de impacto orçamentário, estimamos que o custo do tratamento dos pacientes em estágio 1, após falha ao tafamidis, seja de R\$ 613,1 milhões em cinco anos, e o tratamento de pacientes em estágio 2, para o qual não há terapia disponível, seja de R\$ 732,5 milhões no mesmo período.

Com base nos achados descritos neste parecer é notória a eficácia de TEGSEDI® (inotersena), tanto do ponto de vista da indicação terapêutica ao comprovar a eficácia para o tratamento da doença, quanto à competência em influenciar positivamente a qualidade de vida dos pacientes em estágio 1 e estágio 2 da doença. Outro ponto relevante é a forma de autoadministração que viabiliza a autonomia dos pacientes e cuidadores ao não onerar ou sobrecarregar o sistema de saúde, além de eliminar o limitante geográfico para sua utilização, uma vez que a proximidade dos Centros de Infusão ou serviços de saúde especializado (como visto em diversas doenças raras de cunho genético), não é condição obrigatória para um efetivo tratamento medicamentoso. Esse fato possibilita maior facilidade de implementação, com redução de inequidades em saúde, uma vez que o tratamento adequado pode ser oferecido mesmo para pacientes com residência distante dos grandes centros, o que leva a desafios logísticos, com custeio de transporte pelos municípios ou então pelo próprio paciente. Além disso, no contexto atual da pandemia de Covid-19, transporte e frequentes visitas aos serviços de saúde configuram em risco para contrair a infecção, para a qual pacientes com PAF-TTR são grupo de risco e possuem morbimortalidade aumentada em comparação



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

à população geral. Ademais, o demandante oferece gratuitamente, através de adesão voluntária, um programa de suporte ao paciente que visa o treinamento para a autoadministração e monitoramento para os pacientes com PAF-TTR em uso do TEGSEDI® (inotersena); essa particularidade promove maior segurança e acesso dos pacientes ao tratamento, incluindo àqueles com necessidade de cuidados especiais, uma vez que o acompanhamento visa resolver aspectos práticos do dia a dia, incluindo o armazenamento e o acondicionamento adequado do medicamento, estratégias para o aumento da adesão ao tratamento e orientações sobre o procedimento de autoadministração com resolução rápida de dúvidas ao paciente e/ou cuidador. Esses aspectos de assistência farmacêutica são geralmente pouco abordados em consultas clínicas, mesmo em Centros de Referência, contudo exercem papel importante para assegurar a eficiência do tratamento, atingindo a efetividade esperada e reduzindo desperdícios.

RESUMO EXECUTIVO: TEGSEDI® (INOTERSENA)

Título	TEGSEDI® (inotersena) no tratamento da polineuropatia de estágio 2 ou 1 em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR) não atendidos ao tratamento com tafamidis meglumina.
Tecnologia envolvida	TEGSEDI® (inotersena)
Descrição da tecnologia	TEGSEDI® (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, o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) resulta em uma redução de depósito de fibrilas amiloides de TTR e pode, portanto, retardar, interromper ou reverter a progressão da doença e, consequentemente, a melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados.
População-alvo	TEGSEDI® (inotersena) é indicado para o tratamento da polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR).
Valor de Aquisição da Tecnologia (PMVG 18%)	R\$ 36.826,22 por dose
Descrição da evidência científica clínica	Os resultados identificados demonstram o potencial que TEGSEDI® (<i>inotersena</i>) possui no tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2. Para os desfechos de eficácia, foram obtidos resultados clinicamente e estatisticamente significativos, sendo observado uma redução na formação de depósitos amiloides de TTR, podendo, portanto, retardar, interromper ou reverter a progressão da doença e, consequentemente, a aumentar a qualidade de vida dos pacientes tratados. Em relação ao perfil de segurança, foi observado que com o manejo adequado e monitoramento dos pacientes o tratamento obteve uma boa tolerabilidade. Assim, os benefícios esperados superaram amplamente os potenciais riscos associados à sua utilização, que por sua vez são minimizados pelo programa de monitoramento dos pacientes (AMAH – Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária).
Qualidade da evidência	Alta para função neurológica, qualidade de vida e eventos adversos conforme o GRADE, quando comparado aos cuidados usuais.



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

Aspectos farmacoeconômicos	Modelo de custo-efetividade apresentou razão de custo-efetividade incremental de de R\$ 3.722.455/AVAQ. Para o estágio 1 não respondedor a tafamidis, o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 112,1 milhões no primeiro ano e de R\$ 613,1 milhões em cinco anos. Para o estágio 2, oaproximadamente R\$ 128,8 milhões no primeiro ano e R\$ 732,5 milhões em cinco anos. Considerando a população total, as estimativas são de R\$ 240,9 milhões no primeiro ano e de R\$ 1,35 bilhão ao longo de cinco anos.
Decisões de Agências Internacionais	O National Institute for Health and Care Excellence, O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e o Scottish Medical Consortium incorporaram a tecnologia para pacientes com PAF-TTR estágios 1 e 2.

LISTA DE SIGLAS

ABPAR	Associação Brasileira de Paramiloidose
AIO	avaliação do impacto orçamentário
AMAH	Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária
anti-PF4	fator 4 antiplaquetário
ATS	avaliação de tecnologias em saúde
AVAQ	anos de vida ajustado pela qualidade
AVC	acidente vascular cerebral
AVD	atividade de vida diária
AVG	anos de vida ganho
BNP	peptídeo natriurético cerebral (brain natriuretic peptide)
BPS	Banco de preços em saúde
C	comparador
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DM	diferença de médias
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DP	desvio padrão
Eas	eventos adversos
ECG	eletrocardiograma
ECR	ensaio clínico randomizado
EP	erro padrão
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GGT	gama-glutamil-transferase
hATTR	<i>Hereditary transthyretin amyloidosis</i>
hATTR-PN	<i>hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy</i>
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
I	intervenção
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	intervalo de confiança de 95%

ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICr 95%	Interval de credibilidade de 95%
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IMC	índice de massa corporal
LSM	least squares mean
mNIS+7	Neuropathy Impairment Score + 7 testes neurofisiológicos
NA	não aplicável
NI	não informado
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs
NIS-R	Neuropathy Impairment Score-Reflexes
NIS-S	Neuropathy Impairment Score-Sensation
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NSC	Neuropathy Symptoms and Change
NT-proBNP	fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
O	desfechos (outcomes)
OPM	órteses, próteses e materiais especiais
OR	razão de chances (odds ratio)
P	população
PAF-TTR	polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina
PBAC/PBS	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee / Pharmaceutical Benefits Scheme
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDIC	polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
PF	preço fábrica
PMVG	preço máximo de venda ao governo
PND	Polyneuropathy Disability Score

PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality adjusted life years</i>)
QV	Qualidade de vida
QVRS	qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
RCUI	razão de custo-utilidade incremental
RM	ressonância magnética
RNA	ácido ribonucleico
RNA_m	ácido ribonucleico mensageiro
RRP	reações relacionadas com a perfusão
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6min	teste de caminhada de 6 minutos
TFG	taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-piruvica
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TSH	hormônio estimulante da tireoide (thyroid stimulating hormone)
TTR	transtirretina
UPCR	relação proteína/creatinina na urina
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Norfolk QoL-DN aumenta com a progressão da doença.	32
Figura 2: Fluxograma de inclusão de estudos.	53
Figura 3: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7 e Norfolk QOL-DN, de acordo com o estágio da doença (estudo NEURO-TTR).	59
Figura 4: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7 (estudo NEURO-TTR).	60
Figura 5: Mudança da linha de base para o desfecho Norfolk QOL-DN (estudo NEURO-TTR).	60
Figura 6: Análises de subgrupo para mudança da linha de base para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QoL-DN (estudo NEURO-TTR).	61
Figura 7: Diferença na média dos mínimos quadrados entre inotersena e placebo, para a variação entre o escore no fim do seguimento e a linha de base dos componentes do mNIS+7.	65
Figura 8: Mudança na pontuação total da função dos membros inferiores ao longo do tempo.	67
Figura 9: Mudança da linha de base para 66 semanas de tratamento nos domínios do Norfolk QoL-DN, de acordo com o tratamento (estudo NEURO-TTR).	68
Figura 10: Mudança da linha de base para 66 semanas de tratamento nos domínios do SF-36v2, de acordo com o tratamento (estudo NEURO-TTR).	68
Figura 11: Alteração na linha de base na gravidade de sintomas do escore NSC.	72
Figura 12: Porcentagem de pacientes com escores totais e de subdomínios do NSC estáveis / melhores ou piores na semana 66.	73
Figura 13: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7, incluindo o período de extensão.	75
Figura 14: Mudança no baseline para o desfecho Norfolk QoL-DN, incluindo o período de extensão.	76
Figura 15: Mudança da linha de base para o desfecho SF-36, incluindo o período de extensão.	77
Figura 16: Mudança da linha de base para o desfecho níveis séricos de TTR, incluindo o período de extensão.	77
Figura 17: Alteração média nas pontuações do domínio QOL-DN de Norfolk da linha de base do NEURO-TTR até a semana 104 do estudo de extensão.	80
Figura 18: Alteração média nas pontuações do domínio SF-36v2 da linha de base do NEURO-TTR até a semana 104 do estudo de extensão.	82
Figura 19: Mudança a partir da linha de base até três anos de seguimento para o desfecho espessura do septo interventricular (Benson et al., 2017).	85
Figura 20: Mudança a partir da linha de base até três anos de seguimento para o desfecho TC6min (Benson et al., 2017).	86
Figura 21: Mudança a partir da linha de base até três anos de seguimento para o desfecho BNP.	86
Figura 22: Fluxograma de inclusão de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de inotersena.	97



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

Figura 23: Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do NICE e do CADTH.	104
Figura 24: Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do ICER.....	104
Figura 25: Estrutura do modelo.	107
Figura 26: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: inotersena).	109
Figura 27: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: cuidados usuais).	110
Figura 28: Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença.	114
Figura 29: Curvas de extrapolação da taxa de descontinuação do TEGSEDI® (inotersena) (20 anos).	115
Figura 30: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade.	130
Figura 31: Análise de sensibilidade probabilística: plano de custo-efetividade incremental.	131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.	25
Tabela 2: Tratamento para sintomas clínicos da PAF-TTR.	36
Tabela 3: Preço proposto para incorporação.	48
Tabela 4: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.	50
Tabela 5: Estratégias de busca completas.	51
Tabela 6: Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov.	54
Tabela 7: Lista de estudos incluídos na revisão sistemática.	55
Tabela 8: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo NEURO-TTR.	57
Tabela 9: Eventos adversos reportados durante o estudo NEURO-TTR.	62
Tabela 10: Proporção de pacientes com resposta ao tratamento de acordo com a média dos limiares estimados para os escores mNIS+7 e Norfolk QoL-DN.	63
Tabela 11: Diferença na média dos mínimos quadrados entre inotersena e placebo, para a variação entre o escore no fim do seguimento e a linha de base dos componentes individuais do NIS.	65
Tabela 12: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Dick e colaboradores, 2020.	72
Tabela 13: Diferença na alteração da linha de base entre inotersena e placebo no escore de gravidade total dos sintomas de NSC e subdomínios.	73
Tabela 14: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos na extensão do estudo NEURO-TTR.	74
Tabela 15: Alteração média nas pontuações do domínio QOL-DN de Norfolk desde o início da extensão até a semana 104.	79
Tabela 16: Alteração média nas pontuações do domínio SF-36v2 desde o início da extensão até a semana 104.	79
Tabela 17: Risco de viés de ECR, avaliado através da ferramenta RoB 2.0.	89
Tabela 18: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for case series (non-randomized experimental studies).	90
Tabela 19: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for Analytical Cross Sectional Studies.	90
Tabela 20: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para os desfechos primários de eficácia.	91
Tabela 21: Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de inotersena.	95
Tabela 22: Estudos incluídos para análise.	96
Tabela 23: Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta AMSTAR-2.	100
Tabela 24: Componentes da questão de pesquisa.	102

Tabela 25: Proportação de pacientes de acordo com o estágio da doença.	105
Tabela 26: Resumo das definições utilizadas no modelo.	108
Tabela 27: Parâmetros demográficos do modelo.	111
Tabela 28: Mortalidade anual e por ciclo (4 semanas), de acordo com idade e estágio da doença.	112
Tabela 29: Sobrevida mediana em anos, de acordo com estágio da doença, para um indivíduo de 32 anos de idade.	114
Tabela 30: Progressão clínica com o uso de TEGSEDI® (inotersena).	116
Tabela 31: Progressão clínica com cuidados usuais.	116
Tabela 32: Valores de utilidade conforme estágio e mutação.	117
Tabela 33: Parâmetros de utilidade para o modelo.	117
Tabela 34: Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de TEGSEDI® (inotersena).	118
Tabela 35: Disutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena.	119
Tabela 36: Disutilidade atribuída ao cuidador, de acordo com estágio da doença do paciente.	120
Tabela 37: Parâmetros para os custos das intervenções.	121
Tabela 38: Valores de atendimentos, exames e hospitalizações (SUS).	123
Tabela 39: Consumo anual e custo médio por paciente.	124
Tabela 40: Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo).	125
Tabela 41: Eventos adversos com o uso do inotersena.	125
Tabela 42: Custo dos eventos advesos (SUS).	126
Tabela 43: Custo dos eventos adversos por ciclo.	127
Tabela 44: Outros custos do modelo, inseridos em transição de ciclos.	127
Tabela 45: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal.	129
Tabela 46: Resultados de custo-utilidade incremental na análise de sensibilidade determinística. ...	129
Tabela 47: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de inotersena.	133
Tabela 48: Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.	137
Tabela 49: Custos relacionados à intervenção.	138
Tabela 50: Parâmetros utilizados no modelo de impacto orçamentário.	138
Tabela 51: Impacto orçamentário - Estágio 1.	140
Tabela 52: Impacto orçamentário - Estágio 2.	140
Tabela 53: Impacto orçamentário - população total.	141
Tabela 54: Recomendações das agências internacionais.	143

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	20
1.1. Objetivo do parecer	20
1.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico - PTC	20
2. DESCRIÇÃO CLÍNICA	22
2.1. Características gerais	22
2.2. Epidemiologia	23
2.3. Classificação	25
2.4. Apresentação clínica	26
2.5. Diagnóstico	27
2.5.1. Avaliação Clínica	27
2.5.2. Biópsia tecidual	28
2.5.3. Teste genético	29
2.5.4. Diagnóstico diferencial	29
2.6. Progressão da doença	30
2.6.1. Medidas de progressão da doença e QV	30
2.6.2. Medidas de QV	31
2.7. Sobrevida	32
2.8. Carga da doença na vida dos pacientes e seus cuidadores	33
3. MANEJO DA DOENÇA E NECESSIDADE CLÍNICA NÃO ATENDIDA	36
3.1. Transplante hepático	37
3.2. Tratamento medicamentoso específico	38
3.2.1. Tafamidis	38
3.2.2. Diflunisal	39
3.2.3. Patisirana	39
3.2.4. Inotersena	41
3.3. Necessidades médicas não atendidas	42
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	45
4.1. Ficha técnica	45

4.2.	<i>Alternativas disponíveis no SUS.....</i>	46
4.2.1.	Esquema de acesso ao paciente - programa de acompanhamento de pacientes.....	46
4.3.	<i>Preço proposto para incorporação.....</i>	48
5.	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	50
5.1.	<i>Objetivo.....</i>	50
5.2.	<i>Metodologia.....</i>	50
5.2.1.	Bases de dados e estratégia de busca	50
5.2.2.	Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos.....	51
5.2.3.	Avaliação da qualidade da evidência	51
5.3.	<i>Resultados.....</i>	52
5.3.1.	Seleção e inclusão de estudos	52
5.3.2.	Descrição dos estudos incluídos	55
5.3.3.	Risco de viés dos estudos incluídos	88
5.3.4.	Avaliação da qualidade da evidência	90
5.4.	<i>Evidência suplementar sobre a segurança de inotersena.....</i>	92
5.5.	<i>Considerações sobre a síntese de evidências</i>	93
6.	REVISÕES SISTEMÁTICAS IDENTIFICADAS NA LITERATURA.....	95
6.1.	<i>Objetivos</i>	95
6.2.	<i>Metodologia.....</i>	95
6.2.1.	Seleção e descrição dos estudos.....	96
6.2.2.	Avaliação do risco de viés	96
6.3.	<i>Resultados.....</i>	96
6.3.1.	Seleção e inclusão dos estudos.....	96
6.3.2.	Descrição sumária dos estudos incluídos	98
6.3.3.	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	99
6.4.	<i>Considerações adicionais.....</i>	100
7.	AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE	102
7.1.	<i>Questão de Pesquisa</i>	102
7.2.	<i>Metodologia.....</i>	102
7.2.1.	Definição da população em estudo	105
7.2.2.	Intervenção proposta no modelo	106

7.2.3.	Comparadores	106
7.2.4.	Descrição da estrutura do modelo	106
7.2.5.	Parâmetros do Modelo	111
7.2.6.	Análises de sensibilidade	128
7.3.	Resultados.....	128
7.3.1.	Resultados principais	128
7.3.2.	Análise de sensibilidade determinística.....	129
7.3.3.	Análise de sensibilidade probabilística	130
7.4.	Considerações sobre a análise de custo efetividade.....	131
8.	AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	132
8.1.	Contexto e questão de pesquisa	132
8.2.	Metodologia.....	132
8.2.1.	Descrição do modelo	134
8.2.2.	Parâmetros do modelo	135
8.3.	Resultados.....	139
8.4.	Considerações sobre a análise impacto orçamentário	142
9.	DECISÕES DE OUTROS ÓRGÃOS E AGÊNCIAS DE ATS.....	143
9.1.	National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra).....	143
9.2.	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH (Canadá).....	144
9.3.	Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália).....	145
9.4.	Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia).....	145
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	146
11.	REFERÊNCIAS	148
11.1.	Metodologia.....	173
11.2.	Resultados.....	174

1. CONTEXTO

1.1. *Objetivo do parecer*

TEGSEDI® (inotersena) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina:

Pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR disponível no SUS, ou seja, pacientes em estágio 1 não respondedores ao tafamidis e pacientes em estágio 2.

1.2. *Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico - PTC*

A PAF-TTR é caracterizada como uma doença genética rara, hereditária, multissistêmica, progressiva, debilitante e fatal. Essa condição é causada por uma ou mais mutações no gene TTR,^{1,2} promovendo depósitos de fibrilas amiloides TTR que levam a um quadro de polineuropatia sensitivo-motora, autonômica e disfunção de múltiplos órgãos. O tratamento da causa subjacente pode retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.^{1,3-6} A PAF-TTR está associada a uma expectativa de vida média de apenas 10 anos desde o início dos sintomas, se não tratada a causa subjacente.^{7,8}

A PAF-TTR tem um impacto devastador na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores, incluindo saúde física e bem-estar emocional. O início das incapacidades decorrentes da progressão da doença, geram o comprometimento do status financeiro, tanto do paciente quanto do seu cuidador, devido à sua incapacidade de trabalhar com a evolução da doença.⁹ Além disso, a doença gera impacto social por perda de produtividade, absenteísmo no trabalho e aumento dos custos com assistência social. Portanto, a preservação e a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com PAF-TTR pode ser considerada uma das principais metas do tratamento para essa população de pacientes.

Atualmente, o Sistema de Único de Saúde (SUS) possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2018 que orienta o tratamento de PAF-TTR.¹⁰ Este documento contempla apenas um tratamento medicamentoso que visa atender a apenas um estágio da doença (estágio 1 – inicial). Entretanto, sabe-se que apesar de sua eficácia, o medicamento disponível possui certas limitações, digno de nota, o alto índice de falha terapêutica no estágio 1 da doença e a não

comprovação da eficácia/efetividade no estágio 2, em seus mais de 10 anos de seguimento, tendo sido todas essas limitações já reconhecidas no relatório de recomendação da CONITEC de 2018.¹⁰

TEGSEDI® (inotersena) apresenta comprovação da eficácia no estágio 2 de PAF-TTR, não só para a variante TTRVal30Met, mas também para os demais tipos de mutações, incluindo pacientes com início tardio de doença e nos casos de falha terapêutica a estabilizadores da proteína TTR.

A inclusão do silenciador do gene TTR, TEGSEDI® (inotersena), no paradigma de terapias para pacientes com PAF-TTR tem o potencial de mudar radicalmente a perspectiva terapêutica e oferecer aos pacientes e suas famílias melhoras significativas na qualidade de vida e em sintomas que afetam a vida diária, visto que os pacientes em estágio 2 e os que não respondem aos estabilizadores da proteína TTR atualmente não possuem alternativas disponíveis no SUS.

Neste contexto, o objetivo deste dossiê é fornecer evidências necessárias que apoiem a incorporação de TEGSEDI® (inotersena) no tratamento da polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR) não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS, ou seja, pacientes em estágio 1 não respondedores a tafamidis e em estágio 2.

2. DESCRIÇÃO CLÍNICA

2.1. *Características gerais*

A Amiloidose Hereditária relacionada a transtirretina com polineuropatia (PAF-TTR, historicamente também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina (PAF), é uma doença muito rara, multissistêmica, progressivamente debilitante e fatal.

A condição é causada por uma mutação hereditária no gene da transtirretina (TTR)^{1,2} e se manifesta com formação de depósitos amiloides, que, se não tratadas, podem causar um quadro de polineuropatia sensitivo-motora, autonômica e disfunção de múltiplos órgãos.¹¹ Por ser de herança autossômica dominante, o que significa que apenas um dos pais é necessário para transmitir a mutação do gene TTR, cada criança tem 50% de chance de herdar a mutação quando um dos pais tem a doença.¹² Mais de 130 mutações no gene TTR foram identificadas, das quais Val30Met é a mais comum, e diferentes mutações podem levar a diferenças na apresentação clínica, idade de início e progressão da doença.

O diagnóstico acontece por uma avaliação abrangente de sinais e sintomas, biópsias, testes genéticos e cintilografia, porém o diagnóstico precoce geralmente é facilitado pela história familiar positiva, manifestações neurológicas como polineuropatia periférica simétrica, disfunção autonômica e presença da variante Val30Met.

O estágio da doença é determinado por uma avaliação sistêmica pós-diagnóstico e é baseado no status ambulatorial dos pacientes, mais comumente usando o estadiamento de Coutinho (ou seja, estágio 1 a estágio 3) e o sistema de pontuação de deficiência de polineuropatia (PND) (0 a IV) (Avaliação sistêmica pós-diagnóstico).^{13–15} O início precoce da doença (<50 anos) está associado à rápida deterioração da saúde dos pacientes, enquanto a doença se desenvolve lentamente após o início tardio (> 50 anos) (progressão da doença).²

As variações no escore de comprometimento da neuropatia (NIS) podem ser usadas para avaliar a progressão da polineuropatia.¹⁶ O questionário Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) é a principal ferramenta usada para avaliar a

qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) e o funcionamento físico em pacientes com PAF-TTR.¹⁷ A progressão da doença está correlacionada com a piora da HRQoL.^{18,19}

A PAF-TTR é uma doença progressiva, devastadora e com risco de morte; a sobrevida média da doença varia de 6 a 12 anos a partir do início dos sintomas.^{1,7,13,20,21}

As perspectivas da PAF-TTR mudaram nas últimas décadas com o desenvolvimento de novas terapias. O tafamidis, estabilizador seletivo da proteína TTR, foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento de PAF-TTR, mostrando redução da progressão da doença em pacientes com doença no estágio 1, porém com uma expressiva porcentagem de não resposta ao tratamento. Esse é atualmente o único medicamento incorporado no SUS, com indicação apenas para pacientes com estágio 1 da doença. Diflunisal, um antigo anti-inflamatório não esteroide, é um estabilizador não seletivo da proteína TTR, sendo uma opção terapêutica off-label, contudo não está registrado no Brasil.^{13,22} Recentemente, o silenciador gênico objeto dessa incorporação, TEGSEDI® (inotersena), obteve registro na ANVISA, de acordo com os seus resultados favoráveis em ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes em diferentes estágios da doença.^{1,23}

2.2. Epidemiologia

A prevalência mundial estimada de PAF-TTR é de 10.000 pacientes (1/1.000.000 de pessoas).²⁴ Até o ano de 1990, a PAF-TTR era considerada uma doença rara e endêmica em Portugal, Japão, Suécia e Brasil.³ Desde a década de 1990, novas áreas endêmicas foram relatadas em Chipre e Maiorca.^{25,26} No entanto, um número crescente de casos de início tardio, geralmente esporádicos, também foi diagnosticado por meio de achados de biópsia e sequenciamento do gene TTR. A PAF-TTR já foi relatada em 29 países, incluindo muitos países da Europa, EUA e China.^{27–29}

A variante mais comum em todo o mundo, especialmente nas regiões endêmicas, é a *Val30Met* (chamada agora de *p.Val50Met*).³⁰ Nas áreas endêmicas do norte da Suécia, a prevalência da variante *Val30Met* é de 4%, com penetrância de apenas 11% aos 50 anos de

idade.³¹ Por outro lado, a penetrância é alta em Portugal (80% em 50 anos) e no Brasil (83% em 63 anos).^{32,33}

Um estudo epidemiológico nacional da PAF-TTR em Portugal, publicado em 2018, mostrou que a incidência média é de 0,87 por 100.000 pessoas por ano, correspondendo a 71 novos pacientes a cada ano.³⁴ A prevalência estimada de PAF-TTR em 2016 foi de 22,93 por 100.000 adultos, correspondendo a 1.865 indivíduos com a doença em Portugal (45,8% do sexo masculino, idade média de $52,3 \pm 15,4$ anos).³⁴

O PCDT de PAF-TTR de 2018, reconhece que não há dados epidemiológicos adequados sobre a prevalência da doença na população Brasileira.¹⁰ A ABPAR (Associação Brasileira de Paramiloidose) estima uma prevalência de pelo menos 1 para 100.000 habitantes.³⁵

Após a publicação do PCDT, foi publicado o estudo de Shmidt et al., de 2018, que estimou a população global com PAF-TTR em 10.186 pacientes, com um intervalo de 5.526 a 38.468.²⁴ A estimativa de casos no Brasil foi estimada entre 623 e 5078 casos.²⁴ Nesse artigo, a estimativa inferior foi baseada no registro do Centro de Estudos em Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello, enquanto que a estimativa superior foi gerada a partir da estimativa de que o Brasil possuiria 25 milhões de luso-brasileiros, com uma prevalência de 192,29 casos/milhão, enquanto que 182,8 milhões de não-luso-brasileiros possuiria 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, sendo a mediana estimada para esse relatório em 1,37 casos por 100.000 habitantes, em linha com estimativas da ABPAR.

Em relação aos estágios clínicos, uma análise do estudo THAOS realizada em 2016, com pacientes brasileiros exclusivamente, observou que 78 dos 93 pacientes avaliados possuíam variante Val30Met. Desses, 71% apresentavam estágio 1 da doença, 19% apresentavam estágio 2 e 10% apresentavam estágio 3.³⁶ Mais recentemente, análise publicada dos dados de linha de base de uma coorte de 108 pacientes em um único centro de referência no Brasil (Universidade Federal do Rio de Janeiro), encontrou valores semelhantes ao estudo THAOS.³⁷

2.3. Classificação

A PAF-TTR é usualmente classificada através de três estágios, sendo este proposto por Coutinho:¹⁵

- Estágio 1: Neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores, dor e sensação térmica gravemente comprometidas; comprometimento motor leve; deambulação sem auxílio.
- Estágio 2: A neuropatia progride para membros superiores e tronco; amiotrofia nos membros superiores e inferiores; comprometimento motor moderado; deambulação com auxílio.
- Estágio 3: Estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas; neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.

Embora em menor frequência, outra classificação utilizada é o escore de incapacidade da neuropatia periférica modificada (PND, *polyneuropathy disability score*):³

- I. Distúrbios sensoriais, mas com a capacidade de locomoção preservada.
- II. Dificuldades em caminhar, mas sem a necessidade da utilização de um acessório (exemplo: bengala, muleta).
- IIIa. É necessário utilizar um acessório para caminhar (exemplo: bengala ou muleta).
- IIIb. São necessários dois acessórios para caminhar (exemplo: duas muletas).
- IV. Paciente limitado a uma cadeira de rodas ou cama.

As classificações são sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1: Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.

Estágio	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio 1 (Estágio inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas limitados aos membros inferiores.	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio 2 (Estágio intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial, mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessário duas bengalas ou duas

muletas para deambulação.		
Estágio 3 (Estágio avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.

Fonte: Adaptada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.³⁸

2.4. Apresentação clínica

A PAF-TTR é uma doença rara, com diversas manifestações clínicas, que é, em parte, determinada pelo genótipo. O início dos sintomas da PAF-TTR pode variar da segunda à nona década de vida, dependendo das populações. Com base na idade de início dos sintomas, a manifestação clínica pode ser classificada em início precoce (< 50 anos) e início tardio (≥ 50 anos). Nos países endêmicos, excluindo a Suécia, a maioria dos pacientes apresenta início precoce, com idade média de início entre 30 e 33 anos.^{15,39,40}

A PAF-TTR é uma doença com importante variabilidade de sintomas, que geralmente começam com desconforto (dormência, formigamento, alfinetes e agulhas) nos pés, o que leva à perda sensorial e percepção da dor. O déficit neurológico então progride para as pernas e membros superiores, resultando em uma perda profunda da função motora.^{20,41}

Os sintomas autonômicos normalmente se seguem, incluindo tontura, desmaios, vômitos, diarreia grave ou constipação e bexiga neurogênica, que pode eventualmente se tornar fatal. Nos homens, a disfunção erétil é uma característica precoce que pode preceder os sintomas de neuropatia sensorial.⁴¹ A gravidade dos sintomas aumenta à medida que a doença progride, resultando em um declínio contínuo e rápido na HRQoL (usado de forma intercambiável com QV doravante) de pacientes e suas famílias e cuidadores. Outras manifestações incluem envolvimento renal.

Os pacientes podem apresentar manifestações cardíacas, como episódios de arritmias e distúrbios de condução graves, como bloqueio atrioventricular com desmaios, síncope ou até morte súbita.

2.5. Diagnóstico

Como a TTR amiloide se agrega em vários tecidos, os sintomas podem aparecer em vários sistemas orgânicos, em diferentes idades, e progredir em diferentes taxas. Isso torna o diagnóstico de PAF-TTR relativamente complexo, pois os sintomas são frequentemente

especialistas diferentes antes do diagnóstico correto. Como tal, o diagnóstico com PAF-TTR pode demorar vários anos desde os primeiros sinais e sintomas da doença.^{21,42} O diagnóstico da PAF-TTR é desafiador. Os médicos devem estar cientes da apresentação clínica e abordagens diagnósticas para pacientes com PAF-TTR.

Os atrasos no diagnóstico são mais prováveis de ocorrer em áreas não endêmicas ou nos casos em que não há histórico familiar da doença. Dado o rápido declínio na função neurológica e QV em pacientes com PAF-TTR, o tempo para o diagnóstico é atualmente uma barreira para o manejo ideal de pacientes.¹³ No Brasil, o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 5,9 anos.⁴³

A investigação diagnóstica padrão ouro para PAF-TTR envolve uma avaliação clínica abrangente dos sintomas e sinais (incluindo avaliações neurológicas, cardiológicas, renais e oftalmológicas) com uma história familiar completa. Isso é seguido por uma confirmação diagnóstica com biópsias e testes genéticos.¹³

2.5.1. Avaliação Clínica

O exame clínico pode ser realizado para identificar e determinar a gravidade das anormalidades neuropáticas envolvendo fibras nervosas pequenas e grandes usando testes específicos (por exemplo, eletromiografia com estudos de condução nervosa e resposta simpática da pele, teste de sensação quantitativo e teste autonômico quantitativo).¹³

O quadro clínico da PAF-TTR não é único. É muito importante que o médico conheça os sinais de alerta para suspeita da PAF-TTR e considere a genotipagem e, caso necessário, a biópsia. Em pacientes com polineuropatia sensorio-motora simétrica indeterminada progressiva, uma ou mais das seguintes características devem elevar a suspeita de PAF-TTR:⁴⁴

- 1) História familiar de neuropatia;
- 2) Hipotensão ortostática (pressão arterial baixa)
- 3) Disfunção sexual (disfunção erétil);
- 4) Perda de peso inexplicável;
- 5) Arritmias, bloqueios de condução, hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia;
- 6) Síndrome do túnel do carpo bilateral;
- 7) Anormalidades renais (proteinúria ou azotemia);
- 8) Opacidades vítreas;
- 9) Queixas gastrointestinais (diarreia crônica, constipação ou diarreia);
- 10) Progressão rápida;
- 11) Falha no tratamento anterior.

Esses fatores devem ser levados em consideração com especial atenção em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, demandando rastreamento para amiloidose.⁴⁵ Contudo, importante salientar que a PAF-TTR pode se manifestar de forma isolada, sem acometimento cardíaco clinicamente relevante.

2.5.2. Biópsia tecidual

A biópsia de tecido usando técnicas histopatológicas permite a identificação de depósitos de amiloide em vários tecidos (por exemplo, glândula salivar labial, tecido adiposo SC abdominal, trato GI, tecido nervoso e outros órgãos). A sensibilidade da biópsia da glândula salivar labial em pacientes com PAF-TTR e mutação Val30Met é alta, variando entre 75 e 91%.^{46,47} Outros tecidos podem ser biopsiados, como reto, retináculo dos flexores do carpo, pele, endocárdio ou miocárdio.³

Importante ressaltar que uma biópsia negativa não exclui o diagnóstico da PAF-TTR. Se a suspeita ainda for alta, outra biópsia de tecido e genotipagem precisam ser planejadas. A confirmação tecidual ajuda no manejo de casos seletivos, especialmente em pacientes com apresentação clínica com exame neurológico e/ou testes neurofisiológicos normais/limítrofes ⁴⁸

2.5.3. Teste genético

A confirmação genética de uma mutação TTR é altamente recomendada para o diagnóstico de PAF-TTR, sendo necessária para o início do tratamento com tafamidis no SUS. Com base na experiência brasileira, diferentes testes genéticos podem ser realizados para o diagnóstico específico. Em famílias com uma mutação conhecida, podem ser realizados testes genéticos diretos para essa mutação. Pacientes com mutação desconhecida ou sem histórico familiar devem ter o sequenciamento completo do gene TTR para identificação da mutação e descrição de novas mutações.^{3,13}

Apesar da testagem estar disponível no SUS, haja vista que está recomendada no PCDT vigente de PAF-TTR, pode haver limitações relacionadas ao acesso a esse teste. Atualmente há parceria estabelecida entre o laboratório Mendelics e a PTC Farmacêutica do Brasil, detentora do medicamento objeto desse parecer TEGSEDI® (inotersena), para o fornecimento gratuito de teste genético para a mutação TTR para casos suspeitos de PAF-TTR em centros de referência no SUS, permitindo o diagnóstico mais precoce e em estágios iniciais, permitindo até mesmo o uso de medicamento menos oneroso para o sistema (tafamidis), em caso de estágio inicial da doença (estágio 1).

2.5.4. Diagnóstico diferencial

Neuropatias tóxicas, metabólicas, inflamatórias, infecciosas e outras herdadas devem ser excluídas. A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é um diagnóstico errôneo comum, especialmente em pacientes de início tardio sem histórico familiar. A PAF-TTR raramente causa fraqueza proximal e distal (o que é muito comum na PDIC) e raramente atende aos critérios de condução nervosa da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas / Sociedade de Nervos Periféricos para PDIC.^{49,50}

A amiloidose da cadeia leve de imunoglobulina é outro importante diferencial da PAF-TTR. A imunofixação sérica e urinária ajuda a diferenciar esses distúrbios, mas os pacientes com PAF-TTR também podem ter gamopatia monoclonal e isso não é incomum em casos de início tardio. A proteômica baseada em espectrometria de massa do depósito

amiloide pode diferenciar qual tipo de proteína dobrada que é depositada nos tecidos, e análises de DNA sempre devem ser solicitadas em casos suspeitos de PAF-TTR.³

2.6. Progressão da doença

2.6.1. Medidas de progressão da doença e QV

O sistema de estadiamento de Coutinho et al. e a pontuação da gravidade da doença PND usa principalmente fatores ambulatoriais para avaliar os resultados do paciente.^{14,15} No entanto, os ensaios clínicos relataram resultados com base em uma pontuação de comprometimento da neuropatia (NIS),¹⁶ dos quais existem quatro variações principais:

- **NIS nos membros inferiores (NIS-LL)**: concentra-se apenas no exame dos membros inferiores e, como resultado, a progressão da doença em outras áreas do corpo não é totalmente capturada.
- **NIS**: Avalia a polineuropatia incluindo membros inferiores, membros superiores e nervos cranianos. No entanto, os escores de condução nervosa e perda sensorial sobre o corpo não estão incluídos.⁵¹
- **NIS+7**: uma versão atualizada do NIS que é mais abrangente na medição da sensação topográfica.^{20,21,52}
- **NIS+7 modificado (mNIS+7)**: um método de pontuação ainda mais sensível que é baseado no sistema NIS+7 e projetado especificamente para melhorar a quantificação e o monitoramento da neuropatia em pacientes com PAF-TTR.⁵¹ As modificações garantem que os testes permaneçam sensíveis para mudar com a progressão da doença, pois é sabido que pacientes com doença em estágio 1 tardio podem atingir um efeito máximo no teste NIS+7.⁵² O mNIS+7 está disponível para uso em duas versões: mNIS+7Ionis e mNIS+7Alnylam. É importante notar que as duas medidas de resultado, apesar de serem modificadas na mesma escala (NIS+7), apresentam diferenças importantes. Primeiramente, a condução nervosa é relatada em diferentes escalas. Além disso, o mNIS+7Alnylam usa a pressão arterial postural

como uma medida alternativa de disfunção autonômica, enquanto o mNIS+7lonis avalia a sensação e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda.

A avaliação com o NIS consiste em um dos principais desfechos para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose.⁵⁴ Uma diminuição na pontuação NIS indica uma melhora na doença, e uma alteração de 2 pontos foi definida como a alteração clínica significativa mínima detectável.⁵⁵ Importante salientar aqui a rápida progressão da doença, em especial quando comparado com outras neuropatias, como o caso da neuropatia diabética e da doença de Charcot-Marie-Tooth. A taxa de progressão em pacientes com PAF-TTR foi bem mais elevada, representando aumento de 12,45 pontos/ano para o NIS e de 6,96 pontos/ano para o NIS-LL quando comparado a outras neuropatias.⁵⁶

O mNIS+7 foi recentemente usado nos ensaios clínicos de fase 3 para avaliar terapias emergentes para pacientes com PAF-TTR.^{57,58}

Outros métodos de avaliação da progressão da doença de PAF-TTR incluem ecocardiografia, monitoramento Holter, teste oftalmológico, medição do índice de massa corporal modificado (mBMI) e avaliação eletrofisiológica. Os exames laboratoriais incluem a medição de parâmetros cardíacos e renais.

2.6.2. Medidas de QV

A principal ferramenta para avaliar a qualidade de vida e o funcionamento físico em pacientes com PAF-TTR é o questionário Norfolk QoL-neuropatia diabética (Norfolk). O Norfolk é uma ferramenta específica de fibra nervosa projetada para capturar o impacto da neuropatia na QV do paciente.

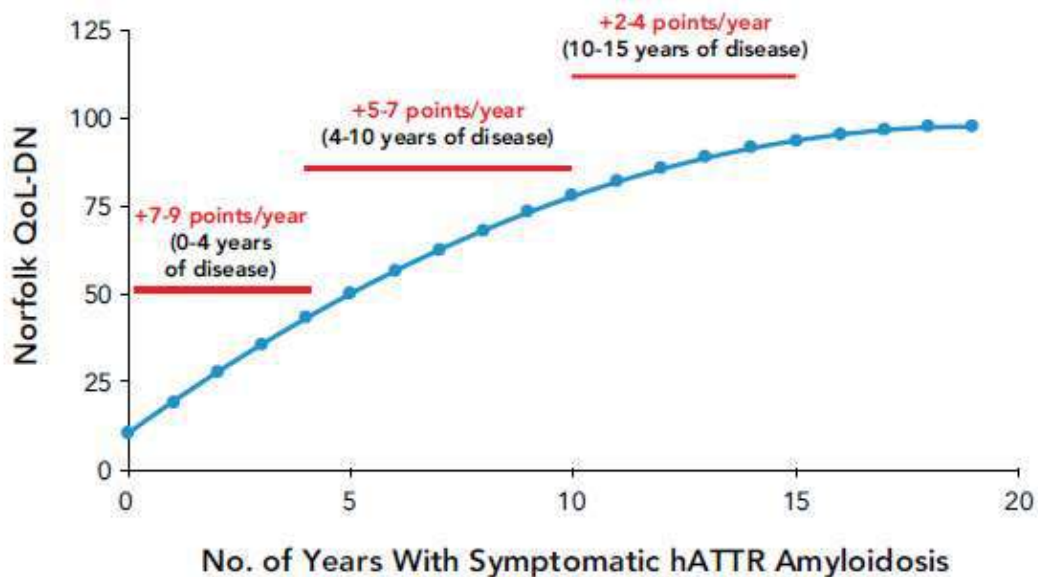
O Norfolk consiste em um escore total composto (QV total [TQv]) e cinco escores de subdomínio (1- funcionamento físico/neuropatia de fibras grandes, 2- atividades da vida diária, 3- sintomas, 4- neuropatia de fibras pequenas e 5- neuropatia autonômica). Os pacientes são solicitados a relembrar seus sintomas ao longo de um período de 1 semana¹⁷ e um aumento no escore total da Norfolk indica uma piora da QV.

Embora tenha sido originalmente desenvolvido para capturar o impacto ou a carga da polineuropatia na QV em pacientes com diabetes, também foi validado para uso em

pacientes com PAF-TTR.¹⁷ À medida que a doença progride, a pontuação total de Norfolk também deverá aumentar (Figura 1).

A escala de Norfolk consiste em um dos principais desfechos para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose.⁵⁴

Figura 1: Norfolk QoL-DN aumenta com a progressão da doença.



hATTR: Amiloidose por transtirretina hereditária; Norfolk QoL-DN: Norfolk Qualidade de Vida-Neuropatia Diabética.

Fonte: Adaptado de Coelho et al., 2017.¹⁸

2.7. Sobrevida

A PAF-TTR é uma condição fatal progressiva associada a uma expectativa de vida média desde o início dos sintomas de 6 a 12 anos.^{1,7,13,20,21}

Os pacientes geralmente morrem devido à desnutrição e caquexia consequente ao desgaste físico geral, incluindo perda de peso e massa muscular, doença cardíaca, insuficiência renal e morte súbita (presumivelmente cardíaca). Além disso, pacientes com amiloidose, devido as disfunções orgânicas subjacentes, possui maior risco de complicação clínica, elevando sua morbidade e mortalidade em doenças como a Covid-19.⁵⁹ Esse fato reforça a importância de um adequado acompanhamento e tratamento, com foco em

estabilização (ou mesmo regressão) da doença, diminuindo disfunções relacionadas à amiloidose.

A sobrevivência desde o início da doença varia consideravelmente devido à gama de sintomas possíveis e terapias modificadoras da doença potencialmente elevam a expectativa de vida.

2.8. Carga da doença na vida dos pacientes e seus cuidadores

Devido à natureza debilitante da doença, as atividades da vida diária e a QV dos pacientes são afetadas pelos sintomas da PAF-TTR, com um impacto crescente à medida que a doença progride.

A doença multissistêmica causa múltiplos sintomas para os pacientes, conforme relatado por uma pesquisa mista de brasileiros e portugueses, que em sua maioria eram virgens de tratamento.⁶⁰ Os pacientes relataram uma variedade de tratamentos ou estratégias para controlar os sintomas, incluindo o uso para:

- Redução da dor neuropática (39%)
- Alívio dos sintomas gastrointestinais (32%)
- Gerenciamento da pressão arterial (19%)
- Gerenciamento da função cardíaca (19%)

Os sintomas da PAF-TTR impactam vários aspectos da vida diária, incluindo autocuidado, saúde física, bem-estar emocional, relacionamentos com família e amigos, trabalho e situação financeira.

Nos estágios iniciais da doença, os pacientes tendem a continuar com o trabalho, a vida familiar e as atividades sociais. À medida que a doença progride, a gravidade dos sintomas aumenta e há uma perda progressiva da independência do paciente, e tanto as atividades de trabalho quanto as sociais são impactadas negativamente. Os pacientes geralmente estão preocupados com o que cada dia trará, pois os sintomas da PAF-TTR podem ocorrer a qualquer momento e impedir os pacientes de realizarem as atividades da vida diária.

O estudo de Yarlal et al.⁶¹ demonstrou que a QV relacionada à neuropatia apresentou uma carga nos pacientes com PAF-TTR semelhante àquela nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com neuropatia diabética acompanhada de história de ulceração, gangrena ou amputação. Além disso, a QV genérica dos pacientes com PAF-TTR foi considerada pior do que da população em geral, analisando-se fatores como, por exemplo, funcionamento físico e social, vitalidade, saúde mental, emocional, entre outros. Também, os pacientes com PAF-TTR apresentaram funcionamento físico pior do que os pacientes com esclerose múltipla e insuficiência cardíaca congestiva.⁶¹

A preservação e a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com PAF-TTR pode ser, portanto, considerada uma das principais metas do tratamento para essa população de pacientes.

Uma pesquisa transversal realizada com cuidadores (n = 32) e pacientes com amiloidose associada a TTR (n = 60), nos EUA e na Espanha, utilizou alguns questionários para a geração de dados (NIS-LL e Norfolk QoL-DN). Os resultados demonstraram impactos negativos tanto na vida dos pacientes (piores impactos na saúde física, com muitos relatos de experiências com dor) como na dos cuidadores (piores impactos na saúde mental).⁶²

Com a aplicação de um questionário europeu de QV relacionado à saúde, foi possível observar que não houve diferença significativa na QV entre os pacientes com PAF-TTR assintomáticos e a população geral portuguesa sem a doença. No entanto, ao realizar a comparação com pacientes sintomáticos, detectou-se um prejuízo significativo da QV. Além disso, a QV variou significativamente conforme determinadas variáveis (p. ex. estágio da doença e intervenções realizadas).⁶³

A PAF-TTR também proporciona um impacto econômico à região e governos em que esses pacientes estão inseridos. No mesmo estudo citado anteriormente, Stewart et al. demonstraram que 80% dos pacientes tiveram consultas ambulatoriais com profissionais da saúde nos 3 meses que antecederam a pesquisa, além de mais de 20% terem relatado atendimentos em pronto-socorro de hospitais, 15% terem sofrido hospitalizações e um pouco mais de 6% terem necessitado de atendimento domiciliar de profissionais de saúde durante esse período. Os pacientes também se sentiram prejudicados em relação ao

trabalho e produtividade, com aproximadamente 40% deles tendo suas atividades laborais prejudicadas devido à doença e seus sintomas.⁶²

Outro estudo, com 150 pacientes recentemente diagnosticados com amiloidose associada à proteína TTR, demonstrou que os gastos totais (por trimestre) relacionados à doença no período de um ano foram de US\$ 22.299, US\$ 16.924, US\$ 9.818 e US\$ 16.262, respectivamente. Além disso, os custos médicos foram maiores no primeiro trimestre do ano, contando com quase US\$ 11.000 relacionados à internação e US\$ 9.300 com serviços ambulatoriais. Em relação aos gastos com farmácia, o estudo contou com pacientes que gastaram até cerca de US\$ 2.000 no trimestre.⁶⁴

3. MANEJO DA DOENÇA E NECESSIDADE CLÍNICA NÃO ATENDIDA

A PAF-TTR é uma doença complexa que afeta múltiplos órgãos e requer cuidados multidisciplinares abrangentes. Embora o manejo da doença tenha evoluído significativamente nos últimos anos e o recente surgimento de alternativas ao transplante de fígado tenha ampliado as opções de tratamento disponíveis para estes pacientes, as opções atuais de tratamento ainda são limitadas.¹³

As opções históricas de tratamento farmacológico (por exemplo, diflunisal, tafamidis) só fornecem alívio sintomático e estabilização da doença quando inseridas no início do curso de PAF-TTR, versus abordar a causa subjacente e reverter a progressão da doença

Considerando a estreita janela de eficácia dos tratamentos atuais, um diagnóstico precoce e preciso seguido por uma intervenção terapêutica apropriada é fundamental. Adicionalmente, o tratamento sintomático para proporcionar alívio imediato é uma prioridade (Tabela 2).³

Tabela 2: Tratamento para sintomas clínicos da PAF-TTR.

Sintomas	Tratamentos
Arritmias	Implantação de marcapasso, farmacoterapia
Insuficiência cardíaca	Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina
Hipotensão ortostática	Droxidopa, midodrina, metissulfato de amezínio, fludrocortisona, meia de plástico, cinto abdominal, cabeça elevadora
Distúrbios gastrointestinais (não graves)	Policarbonato de cálcio, metoclopramida
Diarreia severa	Loperamida
Dor neuropática	Pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina
Síndrome do túnel do carpo	Cirurgia
Boca seca	Di-hidrogenofosfato de potássio, cevimelina
Hipoglicemia	Transportadores de glicose
Doença renal	Hemodiálise
Incontinência urinária	Distigmina
Anemia	Eritropoietina, ferro
Hipotireoidismo	Levotiroxina
Amiloidose ocular	Vitrectomia, trabeculectomia

Fonte: Adaptada de Ando et al., 2013.³

Neurologistas, cardiologistas, internistas, nefrologistas, oftalmologistas, nutricionistas, enfermeiros e fisioterapeutas precisam trabalhar juntos para melhorar o

atendimento ao paciente e a qualidade de vida. As diretrizes internacionais incentivam os países a criar centros de referência em amiloidose, construindo uma rede nacional e internacional para colaboração e troca de experiências e informações sobre novas terapias e ensaios clínicos.^{3,65}

3.1. Transplante hepático

O transplante ortotópico de fígado consiste em tratamento modificador da doença disponível para pacientes com PAF-TTR, porém, pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento.³

Após a cirurgia, a concentração sérica da Transtirretina mutada (variante) decai rapidamente e é substituída pela transtirretina do tipo selvagem, pois este órgão é responsável por 95% da proteína TTR produzida no organismo.

É geralmente aceito que os melhores resultados alcançados com o transplante de fígado ocorrem quando o procedimento é realizado em pacientes jovens cuja doença ainda não está avançada. Notavelmente, alguns pacientes não percebem uma melhora em sua qualidade de vida, embora sua progressão da doença tenha sido interrompida e a sobrevida melhorada.³

Para ser elegível para transplante hepático, o paciente deve ter prova genética de PAF-TTR, prova de biópsia de depósitos de amiloide e sintomas de estágio inicial de PAF-TTR.

O transplante de fígado não é comumente realizado devido à escassez de doadores e às possíveis complicações, principalmente durante estágios avançados da doença, em pacientes desnutridos, com envolvimento cardíaco ou portadores de uma mutação não Val30Met. Vale ressaltar, que o transplante de fígado pode ter alta morbimortalidade, além de eficácia limitada na progressão da doença, principalmente devido à deposição contínua de TTR do tipo selvagem. Assim, a amiloidose cardíaca e nervosa periférica ainda podem progredir após o transplante, principalmente em pacientes com mutação não-Val30Met e/ou com mais de 50 anos, levando a um pior resultado.

O transplante hepático em estágios posteriores pode ser complicado por cardiomiopatia ou neuropatia amiloide progressiva, levando muitos especialistas em amiloidose a recomendar o transplante hepático apenas em pacientes com doença precoce.³ Assim, o transplante hepático possui limitado uso no estágio 2 da doença. Além disso, é importante salientar a alta complexidade do procedimento, a limitação de órgãos disponíveis para transplante e a alta morbimorbidade associada ao transplante hepático e sua posterior imunossupressão.

3.2. Tratamento medicamentoso específico

O primeiro agente farmacológico para pacientes com PAF-TTR foi aprovado na Europa no final de 2011, e outros agentes estão em diferentes estágios de desenvolvimento clínico.³ Essas farmacoterapias são descritas em mais detalhes abaixo.

3.2.1. Tafamidis

O tafamidis é um agente modificador da doença que estabiliza cineticamente a TTR.⁶⁶ Atua limitando a dissociação do tetrâmero TTR nativo em monômeros, uma etapa crítica na geração de fibrilas, inibindo a formação de fibrilas amiloides de TTR. O estudo pivotal de tafamidis fase II/III, que avaliou a eficácia e a segurança de tafamidis (20 mg uma vez ao dia) em pacientes com estágio 1 da doença, foi um estudo multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que incluiu 128 pacientes por 18 meses. O estudo mostrou que o tafamidis foi bem tolerado e, embora os parâmetros de eficácia do desfecho primário (resposta ao tratamento após 18 meses, avaliados pelas escalas *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* [NIS-LL] e *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy total score*) não tenham sido atendidos, a totalidade dos resultados sugeriu que o tafamidis pode retardar a progressão da doença em pacientes no estágio 1. Embora o estudo tenha incluído apenas pacientes com idades entre 18 e 75 anos, não há limite de idade para iniciar o uso de tafamidis. Os dados mostraram que o tafamidis é bem tolerado em pacientes com doença em estágio 1, embora possam ocorrer efeitos colaterais gastrointestinais e infecções do trato vaginal.⁶⁷

Atualmente, o tafamidis é o único tratamento disponível para PAF-TTR no SUS, sendo indicado apenas para pacientes com estágio 1 da doença. Não existem evidências disponíveis sobre sua efetividade em pacientes com estágio 2 da doença. Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis; já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais não são elegíveis para a manutenção do tratamento, devendo ser avaliados para opções terapêuticas alternativas.¹⁰

Segundo a recente publicação sobre as condutas clínicas de PAF-TTR no Brasil, onde os principais especialistas apontam os principais critérios e condutas sobre a doença, pode-se entender que no caso de pacientes que não respondem adequadamente a tafamidis (falha terapêutica) migririam para terapia com silenciadores de mRNA, quando apresentarem progressão da neuropatia periférica, com o surgimento ou a piora de sintomas desautonômicos e/ou com a piora do status nutricional. Além disso, outras questões foram levantadas que suportariam a atualização do presente Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de PAF-TTR, bem como a realização de painel de especialista semelhante para incluir as condutas médicas atuais para a doença.⁸⁰

3.2.2. Diflunisal

Diflunisal é um anti-inflamatório, desenvolvido há mais de 30 anos atrás, que estabiliza não seletivamente a TTR.⁶⁸ A eficácia do diflunisal, 500 mg por dia, em pacientes com PAF-TTR foi demonstrada em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado com 130 pacientes durante 2 anos. Diflunisal reduziu a taxa de progressão do comprometimento neurológico e preservou a qualidade de vida em comparação ao placebo.²² Entretanto, no Brasil, o diflunisal não possui aprovação sanitária, não sendo aplicável em nosso contexto. Adicionalmente, mesmo nos países onde o medicamento está registrado, ele não possui indicação em bula para o tratamento de PAF-TTR, sendo sua prescrição considerada off-label.

3.2.3. Patisirana

A patisirana é um pequeno ácido ribonucleico (RNA) interferente de formulação lipídica que inibe a produção hepática da TTR, tanto a forma selvagem como a mutante.^{69–71}

O objetivo desses pequenos RNAs interferentes é atingir as regiões de codificação de um ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) específico, o qual origina uma proteína específica, e estimular a sua clivagem por meio de degradação enzimática. Foi aprovada pelo FDA em 2018 para pacientes adultos com PAF-TTR.^{72,73}

O medicamento é administrado em uma dose por infusão intravenosa a cada 3 semanas, sendo que para pacientes com peso <100 Kg a dose recomendada é de 0,3 mg/Kg, enquanto para pacientes com peso >100 Kg a dose passa para 30 mg. A infusão deve ser realizada com acompanhamento especializado e a solução diluída de patisirana deve ser administrada por via intravenosa durante, aproximadamente 80 minutos, a um ritmo de perfusão inicial de, aproximadamente, 1 ml/min durante os primeiros 15 minutos, seguido de um aumento para, aproximadamente, 3 ml/min durante o resto da perfusão.⁷⁴ Vale ressaltar que onpatro possui indicação de restrito hospitalar na lista CMED.

O local da perfusão deve ser monitorizado para possíveis infiltrações durante a administração e a observação deve continuar após a perfusão, se for clinicamente indicado. Portanto, é necessário acompanhamento contínuo durante a infusão do medicamento, que necessita de no mínimo 140 minutos de infusão (60 minutos de pré-medicação e 80 min de infusão do medicamento).

Todos os doentes devem receber medicação prévia à administração de patisirana, para tentar reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão (RRP):

Cada um dos seguintes 3 medicamentos devem ser administrados no dia da perfusão de patisirana, pelo menos 60 minutos antes do início da perfusão:

- Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona ou equivalente);
- Paracetamol por via oral (500 mg);
- Bloqueador H1 intravenoso (50 mg de difenidramina ou equivalente) e/ou;
- Bloqueador H2 intravenoso (50 mg de ranitidina ou equivalente).

Os principais sinais de alerta ocorrem para possíveis reações relacionadas à infusão (p. ex. rubor, dor nas costas, náusea, dor abdominal, dispneia -dificuldade em respirar- e dor de cabeça). Os pacientes também podem ter problemas de visão, incluindo olhos secos, visão turva e flutuadores oculares (flutuadores vítreos). Patisirana leva a uma diminuição dos níveis séricos de vitamina A, portanto, os pacientes devem tomar um suplemento diário

de vitamina A na dose diária recomendada.^{72,74} A patisirana não está incorporada no SUS atualmente.

3.2.4. Inotersena

TEGSEDI® (inotersena) é uma terapia nova e única que aborda a causa subjacente da doença (redução na síntese da proteína TTR), retardando, interrompendo ou revertendo a progressão da doença. Além disso, é o único produto a abranger em sua indicação de bula a melhora da qualidade de vida tanto para estágio 1 como para a indicação proposta de estágio 2 de PAF-TTR, sendo o composto, molécula objeto de patente no país devido ao seu mecanismo de ação inovador, promovendo o silenciamento do gene TTR e impedindo tanto a produção de TTR mutante, quanto selvagem.⁷⁵

A estratégia de tratar pacientes acometidos de PAF-TTR com TEGSEDI® (inotersena) envolve reduzir os níveis de proteína TTR variante e selvagem secretada pelo fígado. Ao silenciar a produção da proteína TTR circulante no plasma, o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) resulta em uma redução na formação de depósitos de fibrilas amiloides de TTR e, portanto, retarda, interrompe ou reverte a progressão da doença e consequentemente aumenta a qualidade de vida dos pacientes tratados.

TEGSEDI® (inotersena) apresenta comprovação da eficácia no estágio 1 e 2 de PAF-TTR, não só para Val30Met, mas também para mutações não-Val30Met, incluindo também pacientes com início tardio de doença¹ e pacientes que utilizaram anteriormente estabilizadores da proteína TTR, sendo capaz de retardar a progressão de PAF-TTR e melhorar a qualidade de vida. Esta comprovação se dá utilizando um escore (mNIS+7) que foi um grande progresso ao otimizar a avaliação neurológica por levar em conta as peculiaridades da neuropatia (isto é, fraqueza muscular, reflexos tendíneos, perda sensorial e comprometimento autonômico,¹ além de capturar o comprometimento variado da polineuropatia tanto da doença de início precoce como de início tardio.^{5,27,76}

TEGSEDI® (inotersena) é administrada como injeção subcutânea semanal, sendo essa uma via de autoadministração que traz mais autonomia ao paciente e seus cuidadores, devido a não necessidade de locomoção a clínicas, longos períodos de infusões e alteração na rotina de vida.⁷⁵

TEGSEDI® (inotersena) comprovou sua eficácia tanto em pacientes com estágio 1, como em estágio 2 de PAF-TTR, assim como em pacientes com mutação Val30Met e não Val30Met, de início precoce ou tardio de doença. Além, de evidenciar eficácia na falha terapêutica de estabilizadores e em pacientes naïves.^{1,77–79}

3.3. *Necessidades médicas não atendidas*

A PAF-TTR possui importante impacto na qualidade de vida de pacientes e de cuidadores. As limitações transcendem aspectos físicos, como bem conhecida perda de força muscular e perda de deambulação, mas também são muito comuns questões relacionadas à saúde mental, menor interação social, além de afastamento do trabalho e perda de produtividade, não se limitando ao portador da doença, mas também a familiares e cuidadores.

O tratamento atualmente disponível para a PAF-TTR no SUS (Brasil), é o tafamidis, que está incorporado apenas para o estágio inicial da doença. No seu processo de submissão à CONITEC ficou evidenciado que não há dados para suportar esse tratamento para os estágios 2 ou 3 da PAF-TTR e que os dados disponíveis para o estágio inicial ainda são pouco claros, não obtendo significância estatística para a análise principal além de apresentar um número expressivo de pacientes não responsivos. Nesse caso, estágio 1, no qual o paciente possui sintomas motores, mas com a deambulação preservada e sem a necessidade de auxílio de dispositivos para a deambulação.

Os pacientes que apresentam falha ou não são respondedores à terapia com tafamidis meglumina em estágio 1 ou aqueles em estágio 2, ficam à mercê da doença no Brasil. Sabendo da sua característica progressiva e fatal, esses pacientes sabem que sem uma terapia efetiva e que haja na causa subjacente da doença, não lhes resta muito tempo de vida, além de apresentar importante deterioração em sua funcionalidade e qualidade de vida. O paciente em estágio 1, com franca progressão a despeito do uso de tafamidis, evoluirá invariavelmente para o estágio 2. O paciente em estágio 2, por sua vez, deambula com o auxílio de dispositivos como andador ou bengalas, e, no caso de progressão para o estágio 3, o mesmo necessitará de cadeira de rodas, e, em casos mais avançados,

confinamento ao leito. Isto posto, é fundamental salientar que a importância da qualidade de vida e manutenção de funcionalidade e produtividade do indivíduo torna-se aparentemente de maior peso em especial no estágio 2 da doença, no qual as consequências da perda de deambulação para o paciente e aumento da carga no cuidador são muito relevantes. Esse paciente, atualmente, não possui terapia disponível que impeça essa progressão.

Inquérito recente com seis profissionais brasileiros especialistas no manejo de PAF-TTR, todos com atuação no SUS, salienta as necessidades não atendidas dessa população em nosso meio, indo ao encontro dos argumentos supramencionados. Todos os especialistas apontaram necessidades assistenciais não atendidas no SUS, uma vez que o único medicamento disponível (tafamidis meglumina) não possui benefício definido para os estágios II e III da doença. Contudo, importante salientar que 66,7% dos especialistas referem o uso do tafamidis como prática terapêutica em pacientes com estágio II da doença no SUS, com alguns pacientes tendo acesso a esse medicamento por via judicial. Esse resultado é conflitante com a própria evidência disponível (inexistente para o estágio II da doença), podendo levar a ineficiências importantes para o sistema, mas clinicamente justificável pela ausência de terapia disponível para esses pacientes.⁸⁰

Os silenciadores de mRNA (inotersena e patisirana), apesar de não possuírem autorização para comercialização no Brasil no momento do inquérito, foram sinalizados como alternativa terapêutica no estágio II da doença por 50% dos especialistas na saúde suplementar (e apenas 16,7% no SUS). Além disso, um especialista (16,7%) considerou-os como alternativa para os estágios I e III na saúde suplementar. Esse número salienta a importância de monitorar e agir em potenciais inequidades em saúde, uma vez que é possível que o acesso a esses medicamentos seja mais precoce para pacientes com cobertura por planos de saúde, enquanto pacientes exclusivamente atendidos pelo SUS terão maiores dificuldades no seu acesso.⁸⁰

Para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio II, quatro (66,7%) especialistas possuem a percepção de que os silenciadores de mRNA possuem eficácia superior à do tafamidis, enquanto um (16,7%) considera que eles possuem efetividade semelhante e um (16,7%) não possui opinião formada. Os especialistas sinalizaram potencial

uso preferencial dos silenciadores de mRNA em pacientes em estágio II e estágio I tardio, pacientes em deterioração clínica em vigência de uso de tafamidis e em pacientes com rápida evolução clínica.⁸⁰

Por essas razões, TEGSEDI® (inotersena) se apresenta como uma terapia inovadora, com bons resultados clínicos demonstrados para pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2. A terapia é comprovadamente eficaz, com melhora da função motora e da qualidade de vida, o que está intimamente ligado à progressão da doença, perda de funcionalidade e, por conseguinte, óbito do paciente. A proposta de incorporação do TEGSEDI® (inotersena) contempla claramente essa necessidade não atendida específica, de alta relevância para pacientes e cuidadores, para a qual não há alternativas disponíveis no SUS.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1. *Ficha técnica*

Condição: Polineuropatia com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR)

Princípio ativo: Inotersena

Nome comercial: TEGSEDI®

Apresentação: TEGSEDI® (inotersena) 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.

Detentor do registro: PTC Farmacêutica do Brasil Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: TEGSEDI® (inotersena) é indicado para o tratamento da polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR), para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.

Indicação proposta pelo demandante: Polineuropatia de estágio 2 em pacientes adultos com PAF-TTR.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de TEGSEDI® (inotersena) é de 284mg, administrada uma vez por semana por injeção subcutânea.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção composição; contagem plaquetária $< 100 \times 10^9/L$ antes do tratamento; relação proteína/creatinina na urina (UPCR) $\geq 113 \text{mg/mmol}$ (1g/g) antes do tratamento; taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $< 45 \text{mL/min/1,73m}^2$; insuficiência hepática grave.

Eventos adversos: 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%).

Exigência para suplementação de vitamina A: 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.

4.2. Alternativas disponíveis no SUS

Em janeiro de 2018, foi incorporado o tafamidis meglumina para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio 1 e não submetidos a transplante hepático.⁸¹ Entretanto, não há alternativas para o tratamento inicial do paciente que se apresenta com PAF-TTR estágio 2. Além disso, também não há alternativa para o tratamento de pacientes com estágio 1 não respondedores ao tratamento com tafamidis. A proposta de incorporação vai ao encontro dessa necessidade não atendida específica, para a qual não há alternativas disponíveis no SUS que demonstram eficácia estatisticamente significativa de acordo com o estudo pivotal de TEGSEDI® (inotersena).¹

Além disso, a população adotada reflete a população estudada no estudo pivotal de TEGSEDI® (inotersena) NEURO-TTR.¹

4.2.1. Esquema de acesso ao paciente - programa de acompanhamento de pacientes

Pacientes com PAF-TTR, que tenham prescrição médica de TEGSEDI® (inotersena) podem ter acesso ao programa AMAH – Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária. O objetivo do programa é fornecer treinamento inicial da administração subcutânea do medicamento e o acompanhamento contínuo durante o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) e monitorar parâmetros de segurança e eventos adversos.

Deste modo, os pacientes do SUS poderão acessar o programa, que é de adesão voluntária e 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 e orientações para armazenamento adequado. O programa também disponibiliza gratuitamente os exames de monitoramento de segurança do tratamento com TEGSEDI® (inotersena). Abaixo descrevemos com maior detalhamento os recursos desse programa.

- Ligações telefônicas receptivas (0800 940 0237): disponível de segunda a sexta, das 9h às 21h (exceto feriados);
- Ligações telefônicas ativas (pacientes ou cuidadores/responsáveis): o paciente receberá contato semanal do educador de saúde nos primeiros dois meses e mensal após este período;
- Contatos por SMS; whatsapp e e-mail;
- Visitas presenciais (enfermeiros visitantes): é ofertado ao paciente uma visita presencial antes do início do seu tratamento para orientações. Quando o paciente estiver pronto para iniciar o tratamento com inotersena, ele será acompanhado durante pelo menos as três primeiras injeções. Após este período, as visitas serão realizadas em 15 dias e depois a cada 30 dias;
- Suporte psico-educacional multidisciplinar com psicólogo, nutricionista e fisioterapeuta objetivando melhor qualidade de vida no convívio com a patologia;
- Visita web: ocorrerá para aqueles pacientes que possuem computador, webcam e acesso à internet de banda larga;
- Kit de boas-vindas com diversos materiais educativos;
- Exames pré-tratamento e exames de acompanhamento (cobertura nacional):
 - Coleta de sangue para hemograma completo com contagem de plaquetas, realizado antes de iniciar o tratamento e a cada 3 meses;
 - Contagem de plaquetas, realizada minimamente a cada duas semanas;

- Nível de creatinina, realizado antes de iniciar o tratamento e minimamente a cada três meses ou com a frequência solicitada pelo médico que acompanha o paciente;
- Taxa de filtração glomerular estimada, realizado antes de iniciar o tratamento e minimamente a cada três meses ou com a frequência solicitada pelo médico que acompanha o paciente;
- Razão proteína-creatinina urinária, realizado antes de iniciar o tratamento e minimamente a cada três meses ou com a frequência solicitada pelo médico que acompanha o paciente;
- Níveis de enzimas hepáticas (TGO e TGP), realizado antes de iniciar o tratamento e 4 meses após o início do tratamento; anualmente a partir de então ou com maior frequência se solicitado pelo médico.;
- Dosagem de vitamina A, realizado antes de iniciar o tratamento ou quando o médico que acompanha o paciente solicitar.

Ainda, 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 e melhora da qualidade de vida.

Salientamos que o programa não interfere e 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.

4.3. Preço proposto para incorporação

A Tabela 3 apresenta o preço proposto para incorporação e o preço máximo de venda ao governo de acordo com a CMED.

Tabela 3: Preço proposto para incorporação.

Descrição de Preço	TEGSEDI®solução 284mg/1,5 ml 1 seringa preenchida	TEGSEDI®solução 284mg/1,5 ml 4 seringas preenchidas
PF 18%	R\$ 46.930,32	R\$ 187.721,34
PMVG 18%	R\$36.826,22	R\$ 147.304,94



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

(PF + CAP)

Preço Proposto	R\$36.826,22	R\$147.304,94
-----------------------	---------------------	----------------------

PF: Preço fábrica; PF 18%: Preço fábrica com 18% de ICMS; CAP: coeficiente de adequação de preço.

CAP é um desconto mínimo obrigatório, incidente sobre o Preço Fábrica do medicamento em compras realizadas por entes governamentais (União, Estados, Distrito Federal e Municípios), o valor atual refere-se a 2021 sendo de 21,53%.

Fonte: CMED 10 de janeiro de 2021.

5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

5.1. Objetivo

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados publicados de eficácia e segurança de TEGSEDI® (inotersena) no tratamento de pacientes com PAF-TTR.

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P (população)	Pacientes com PAF-TTR, não atendidos pela terapia com tafamidis, incluindo pacientes em estágio 1 da doença não respondedores a terapia atualmente disponível no SUS ou pacientes em estágio 2 da doença.
I (intervenção)	Inotersena
C (comparador)	Não tratar, placebo ou outra terapia se disponível
O (desfecho)	Primários: Sobrevida, progressão neurológica, qualidade de vida Secundários: Eventos adversos, capacidade funcional, parâmetros ecocardiográficos e outros desfechos de relevância clínica

PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina.

Fonte: Elaboração própria.

5.2. Metodologia

5.2.1. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS, no dia 17 de setembro de 2021. A estratégia de busca foi extremamente ampla, incluindo apenas termos relacionados ao tratamento de interesse. Não foram incluídos filtros 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 5.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca semelhante (*inotersen OR tegsedi*), para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos em andamento.

Tabela 5: Estratégias de busca completas.

MEDLINE (via PubMed)
inotersen [Supplementary Concept] OR inotersen OR “inotersen sodium” OR tegsedi OR “gsk 2998728” OR “gsk2998728” OR “ionis ttr rx” OR “ionis ttrrx” OR “ionis-ttr rx” OR “ionis-ttrrx” OR “isis 420915” OR “isis ttr rx” OR “isis ttrrx” OR “isis-ttr rx” OR “isis-ttrrx” OR “isis420915” OR “isisgsk1rx”
Embase
“inotersen”/exp OR “inotersen” OR “inotersen sodium” OR “tegsedi” OR “gsk 2998728” OR “gsk2998728” OR “ionis ttr rx” OR “ionis ttrrx” OR “ionis-ttr rx” OR “ionis-ttrrx” OR “isis 420915” OR “isis gsk1rx” OR “isis ttr rx” OR “isis ttrrx” OR “isis-ttr rx” OR “isis-ttrrx” OR “isis420915” OR “isisgsk1rx”
Cochrane CENTRAL
inotersen OR “inotersen sodium” OR tegsedi OR “gsk 2998728” OR “gsk2998728” OR “ionis ttr rx” OR “ionis ttrrx” OR “ionis-ttrrx” OR “isis gsk1rx” OR “isis ttr rx” OR “isis-ttrrx” OR “isis420915” OR “isisgsk1rx”
LILACS
inotersen OR inotersena OR tegsedi

Fonte: Elaboração própria.

5.2.2. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos

Os critérios de inclusão foram: estudos de intervenção, comparados ou não, e estudos observacionais (coortes, séries de caso), avaliando a eficácia e/ou segurança de TEGSEDI® (inotersena) em comparação a qualquer outra terapia ou placebo, em pacientes com PAF-TTR, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.

Os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes.

Os artigos incluídos são descritos de maneira narrativa. Não foi possível conduzir metanálise devido a quantidade de evidência disponível na literatura.

5.2.3. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta apropriada para cada delineamento, como *Cochrane RoB 2.0* para ensaios clínicos randomizados, *Joanna Briggs Checklist for Case Series* para estudos clínicos de braço único,

Joanna Briggs Checklist for Analytical Cross Sectional Studies para estudos transversais.^{82–84}

Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE.⁸⁵

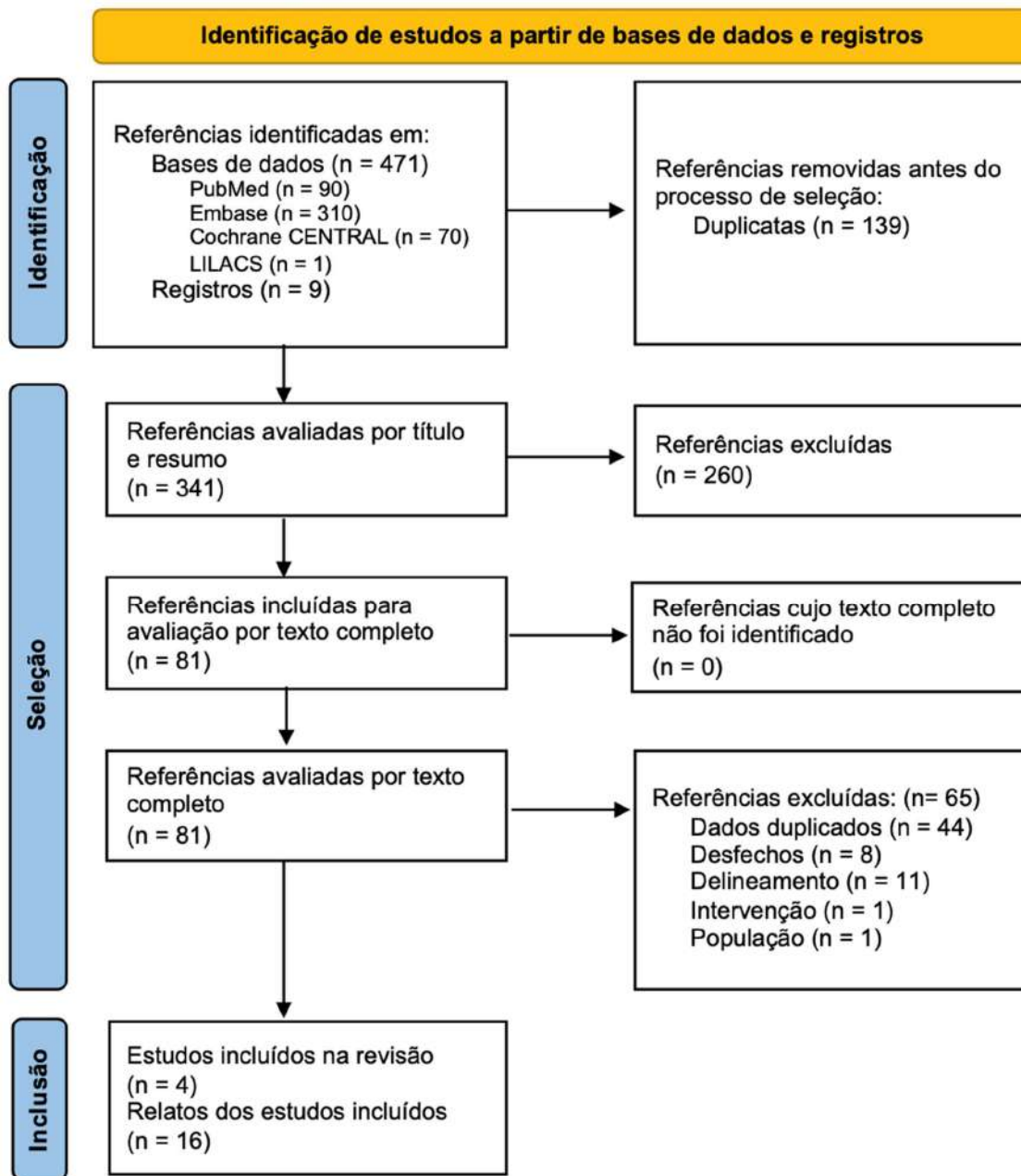
5.3. Resultados

5.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 2 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em buscas realizadas na literatura, foram identificadas 341 referências únicas, das quais 81 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, quatro estudos, reportados em dezesseis publicações, foram incluídos na revisão: um ensaio clínico randomizado fase III e sua extensão (reportado em doze publicações), um ensaio clínico fase II braço único (reportado em duas publicações) e dois estudos observacionais.^{1,19,79,86–98} A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no anexo 2.

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados nove protocolos de estudos que atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Um desses protocolos (NCT01737398) é de estudo que já foi incluído nessa revisão sistemática.¹ Os outros oito protocolos não possuíam resultados publicados, e são apresentados na Tabela 6.

Figura 2: Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6: Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov.

Protocolo	Questão de pesquisa	Status atual Data prevista de finalização
NCT03702829	Delineamento: Estudo clínico fase II P: adultos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado O: parâmetros cardíacos avaliados com ecocardiografia e RM	Ativo, não recrutando 2022
NCT04136184	Delineamento: Estudo clínico fase III P: adultos com PAF-TTR I: AKCEA-TTRLRx C: inotersena O: mNIS+7, qualidade de vida, concentração sérica de TTR, IMC	Ativo, não recrutando 2024 Protocolo do estudo publicado em fevereiro de 2021. ⁹⁹
NCT03431896	Delineamento: Observacional (coorte prospectiva) P: crianças e adultos com PAF-TTR, com ou sem tratamento com inotersena O: oligômeros de TTR	Recrutando 2024
NCT04270058	Delineamento: Observacional (coorte prospectiva) P: gestantes em uso inotersena e seus filhos O: desfechos neonatais e fetais, como complicações gestacionais e malformações	Recrutando 2030
NCT03400098	Delineamento: Estudo de acesso expandido P: adultos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado	Interrompido após a aprovação da comercialização de inotersena
NCT04306510	Delineamento: Estudo clínico fase IV P: adultos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado O: eventos adversos	Recrutando 2025
NCT04850105	Delineamento: Observacional (coorte prospectiva) P: adultos com PAF-TTR O: taxa de incidência de trombocitopenia e eventos adversos	Recrutando 2036
NCT04843020	Delineamento: Estudo clínico fase II P: adultos entre 65 a 85 anos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado O: parâmetros cardíacos avaliados com ecocardiografia e RM, capacidade funcional.	Ainda não recrutando 2025

C: comparador; I: intervenção; IMC: índice de massa corporal; mNIS+7: Neuropathy Impairment Score + 7 testes neurofisiológicos; O: desfechos; P: população; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina; RM: ressonância magnética; TTR: transtirretina.

Fonte: Elaboração própria.

5.3.2. Descrição dos estudos incluídos

Incluimos quatro estudos, reportados em 16 publicações, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Lista de estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Delineamento	N	Estágio ^a	Tempo de seguimento
Neuro-TTR, 2018 ^{1,19,79,86,88–91,95–98}	Ensaio clínico randomizado, seguido de extensão não comparada	172	1: 67% 2: 33%	ECR: 66 semanas Extensão: três anos
Benson et al, 2017 ⁹²				
Dasgupta et al, 2020 ⁹³	Ensaio clínico não comparado	33	NI	36 meses
Luigetti et al, 2020 ⁸⁷	Série de casos	11	NI	NI
Sikora et al. 2019 ⁹⁴	Estudo transversal	83 ^b	NI	NA

a. Estágios de acordo com a classificação de Coutinho.

b. No estudo de Sikora e colaboradores, apenas oito participantes estavam em uso de inotersena.

ECR: ensaio clínico randomizado; N: número de participantes; NA: não aplicável; NI: não informado.

Fonte: Elaboração própria

5.3.2.1. Estudo NEURO-TTR e extensão não comparada

Ensaio clínico randomizado fase III, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico (24 centros) e internacional (10 países, incluindo Brasil).^{1,19,79,86,88–91,95–98} O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança de TEGSEDI® (inotersena) em pacientes com PAF-TTR com polineuropatia em estágio 1 ou 2.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 82 anos, *Neuropathy Impairment Score* entre 10 e 130, variante de TTR documentada por genotipagem e depósito amiloide avaliado por biópsia. Foram excluídos pacientes com alterações clinicamente relevantes em parâmetros laboratoriais, escore <50 na escala de performance Karnofsky, outras causas de polineuropatia, transplante hepático prévio ou insuficiência cardíaca NYHA III ou IV.

Após seis semanas de triagem, os pacientes selecionados foram randomizados (2:1) para receber inotersena ou placebo. A randomização foi estratificada de acordo com o tipo de mutação da TTR (Val30Met ou outra), estágio da doença (1 ou 2) e uso prévio de tafamidis ou diflunisal. Pacientes alocados no grupo inotersena foram tratados com inotersena 300mg. Durante a primeira semana, os pacientes receberam três injeções subcutâneas para atingir níveis plasmáticos estáveis do medicamento; após, a frequência

das injeções foi de uma vez por semana. Treze doses (19%) foram aplicadas em visitas do estudo (ambiente controlado), e as outras doses poderiam ser aplicadas pelo próprio paciente. Pacientes de ambos os grupos também receberam suplementação de vitamina A durante o estudo.

Os desfechos avaliados foram: escore mNIS+7 (avalia a função neurológica), escore Norfolk QOL-DN (avalia a qualidade de vida), e segurança, incluindo eventos adversos. O escore mNIS+7 possui oito componentes, com um escore final que pode variar entre -22,3 a 346,3. Escores maiores indicam pior função; assim, reduções no escore indicam melhora, e reduções de 2 pontos ou mais podem ser consideradas clinicamente relevantes.^{22,55} 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 -4 e 136. Escores maiores indicam pior qualidade de vida; assim, diminuições no escore indicam melhora. Alterações no escore Norfolk QOL-DN são proporcionais a mudanças no *Neuropathy Impairment Score* (função neurológica).¹⁷

O tempo de tratamento foi de 15 meses, e as análises finais foram realizadas após 35 e 66 semanas de seguimento. A estimativa de tamanho amostral foi de 135 pacientes, considerando um alfa de 5% e poder de 90% para o desfecho escore mNIS+7 e 80% para o desfecho QOL-DN. As análises de eficácia incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento para o qual foram alocados. Análises de segurança incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento para o qual foram alocados. Análises de subgrupo foram realizadas de acordo com os critérios utilizados na estratificação da randomização, presença de cardiomiopatia e outros critérios demográficos, como região geográfica.

Entre março de 2013 e novembro de 2017, 278 pacientes foram triados e 173 foram randomizados; um paciente foi excluído logo após a randomização por não atender aos critérios de elegibilidade. Assim, foram incluídos 112 pacientes no grupo inotersena e 60 no grupo placebo. Todos os pacientes incluídos receberam pelo menos uma dose do tratamento alocado. Na linha de base, grande parte das características clínicas e demográficas eram semelhantes entre os grupos (Tabela 8); mais pacientes do grupo inotersena apresentavam cardiomiopatia.

Cento e dezesseis (67%) pacientes apresentavam polineuropatia em estágio 1, enquanto que 56 (33%) apresentavam polineuropatia em estágio 2.

Cento e trinta e nove pacientes (81%) completaram o estudo: 87 (77,7%) no grupo inotersena e 52 (86,7%) no grupo placebo. O principal motivo para descontinuação foi eventos adversos no grupo inotersena (16 pacientes, 14%). No grupo placebo, os principais motivos foram descontinuação voluntária (três pacientes, 5%) e progressão da doença (três pacientes, 5%). Ao fim do estudo, 135 pacientes entraram no período de extensão.

Tabela 8: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo NEURO-TTR.

Característica	Placebo (n=60)	Inotersena (n=112)	Total (n=172)
Idade (anos)	59,5 ± 14,0	59,0 ± 12,5	59,2 ± 13,0
Homens	41 (68)	77 (69)	118 (69)
Raça			
Branços	53 (88)	105 (94)	158 (92)
Negros	1 (2)	3 (3)	4 (2)
Asiáticos	3 (5)	1 (<1)	4 (2)
Outros	3 (5)	3 (3)	6 (3)
Região geográfica			
Europa	23 (38)	37 (33)	60 (35)
América do Norte	26 (43)	56 (50)	82 (48)
América do Sul ou Austrália	11 (18)	19 (17)	30 (17)
IMC	24,2 ± 4,9	24,0 ± 4,9	24,1 ± 4,9
IMC modificado^a	105,0 ± 22,8	101,1 ± 22,8	102,5 ± 22,8
Mutação TTR Val30Met	33 (55)	56 (50)	89 (52)
Estágio da doença			
Estágio 1	42 (70)	74 (66)	116 (67)
Estágio 2	18 (30)	38 (34)	56 (33)
Tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal	36 (60)	63 (56)	99 (58)
Duração da doença, a partir do diagnóstico (meses)	39,3 ± 40,3	42,4 ± 51,2	41,3 ± 47,6
Estágio 1	45,4 ± 43,1	43,2 ± 47,8	44,0 ± 46,0
Estágio 2	24,8 ± 29,0	40,9 ± 57,8	35,8 ± 50,7
Duração da doença, a partir do início dos sintomas (meses)	64,0 ± 52,3	63,9 ± 53,2	63,9 ± 52,7
Estágio 1	64,4 ± 53,0	59,4 ± 53,1	61,2 ± 52,9
Estágio 2	63,2 ± 52,2	72,6 ± 52,9	69,6 ± 52,4
Presença de cardiomiopatia	33 (55)	75 (67)	108 (63)
Escore mNIS+7	74,8 ± 39,0	79,2 ± 37,0	77,6 ± 37,6
Escore Norfolk QOL-DN	48,7 ± 26,7	48,2 ± 27,5	48,4 ± 27,2

Dados são apresentados como média ± DP ou n de pacientes (%).

^a IMC modificado é o produto do IMC pelo nível de albumina (em g/dL).

IMC: índice de massa corporal; TTR, transtirretina; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score + 7* testes neurofisiológicos; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy*.
Fonte: Adaptada de Benson et al., 2018.¹

Após 66 semanas de seguimento, TEGSEDI® (inotersena) foi superior ao placebo para os dois desfechos primários: mNIS+7 e Norfolk QOL-DN. Para ambos os desfechos, resultados semelhantes foram observados em análise interina conduzida em 35 semanas de estudo.

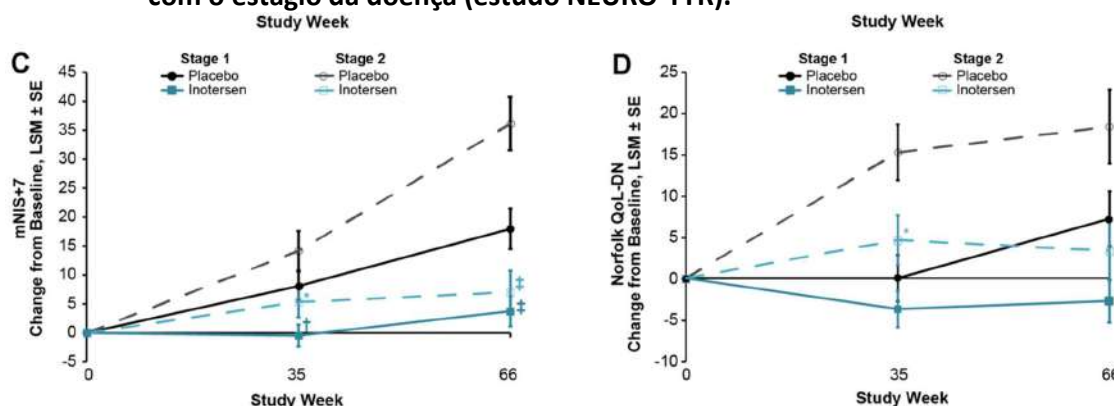
Após 66 semanas de seguimento, para o desfecho mNIS+7, a diferença média entre os grupos inotersena e placebo foi -19,7 pontos (IC 95% -26,4 a -13,0; $p<0,001$; Figura 4). No grupo inotersena ($n=85$), a variação da linha de base para 66 semanas foi de +5,8 pontos (IC 95% 1,6 a 10,0). Aproximadamente 36.5% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilidade nesse desfecho. No grupo placebo ($n=52$), a variação da linha de base para 66 semanas foi de +25,5 pontos (IC 95% 20,2 a 30,8). Entre os pacientes tratados, melhora significativa ($p<0,001$) foi observada a partir do oitavo mês de tratamento. Análises de subgrupo mostraram resultados consistentes, sem diferenças entre os subgrupos avaliados (Figura 6). Em pacientes previamente tratados com tafamidis ou diflunisal, a diferença entre os grupos foi -20,0 (IC 95% -29,2 a -10,8; $p<0,001$), e em pacientes sem tratamento prévio a diferença foi -20,8 (IC 95% -30,6 a -11,0; $p<0,001$).

Após 66 semanas de seguimento, para o desfecho Norfolk QOL-DN, a diferença média entre os grupos inotersena e placebo foi -11,7 pontos (IC 95% -18,3 a -5,1; $p<0,001$) (Figura 5). No grupo inotersena ($n=84$), a variação da linha de base para 66 semanas foi de 1,0 ponto (IC 95% -3,2 a 5,2). Aproximadamente 50% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilidade nesse desfecho. No grupo placebo ($n=52$), a variação da linha de base para 66 semanas foi de +12,7 pontos (IC 95% 7,4 a 17,9). Entre os pacientes tratados, melhora significativa ($p=0,032$) foi observada a partir do oitavo mês de tratamento. Análises de subgrupo mostraram resultados consistentes, sem diferenças entre os subgrupos avaliados (Figura 6). Em pacientes previamente tratados com tafamidis ou diflunisal, a diferença entre os grupos foi -9,0 (IC 95% -18,2 a 0,1; $p=0,052$), e em pacientes sem tratamento prévio a diferença foi -14,7 (IC 95% -24,5 a -4,9; $p=0,003$).

Em pacientes com estágio 1 da doença, a diferença média entre os grupos inotersena e placebo foi $-14,2$ (IC 95% $-22,5$ a $-5,9$; $p<0,001$) e $-9,93$ (IC 95% $-18,7$ a $-1,7$; $p=0,019$) para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QoL-ND respectivamente. Em pacientes com estágio 2 da doença, a diferença média entre os grupos inotersena e placebo foi $-29,1$ (IC 95% $-40,2$ a $-18,0$; $p<0,001$) para o desfecho mNIS+7 e $-15,0$ (IC 95% $-26,2$ a $-3,9$; $p=0,008$) para o desfecho Norfolk QoL-ND (Figura 3 e Figura 6). Apesar do estudo ter sido delineado e ter sua amostra dimensionada para avaliar o conjunto total de pacientes, dada a magnitude do efeito, foi possível demonstrar superioridade estatística para ambos os subgrupos de pacientes de interesse.

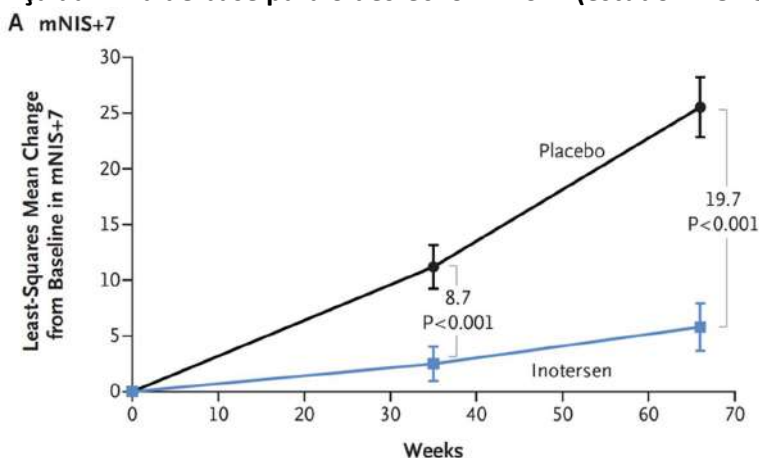
Em relação aos níveis séricos de TTR, houve redução e estabilização por volta da 13ª semana em pacientes tratados com inotersena, mantidos estáveis até o fim do período de tratamento - mais de 80% dos pacientes do grupo inotersena apresentaram redução de pelo menos 60% nos níveis plasmáticos de TTR. A redução média e mediana nos níveis de TTR foram de 74% e 79% respectivamente. Parâmetros ecocardiográficos não foram significativamente diferentes entre os grupos. Houve tendência de superioridade do grupo inotersena para o desfecho IMC (menores reduções no IMC no grupo inotersena; diferença entre os grupos de 0,50; IC 95% 0,00 a 1,01; $p=0,051$).

Figura 3: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7 e Norfolk QoL-ND, de acordo com o estágio da doença (estudo NEURO-TTR).



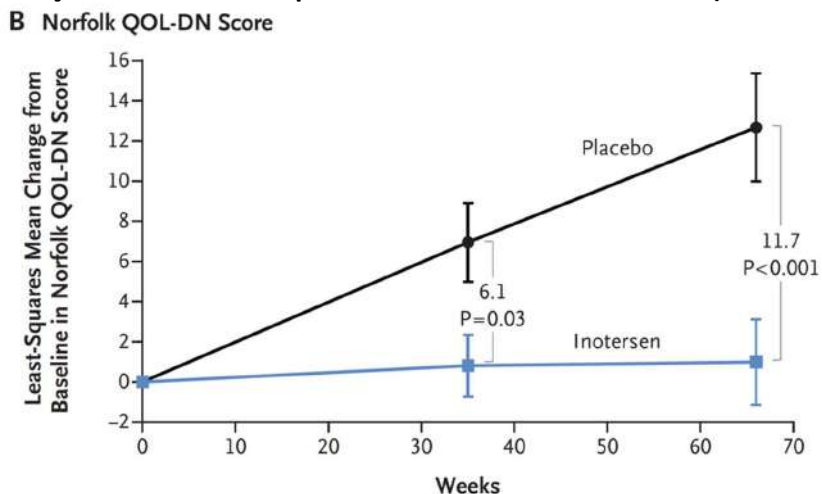
Fonte: Adaptado de Benson et al., 2018.¹

Figura 4: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7 (estudo NEURO-TTR).



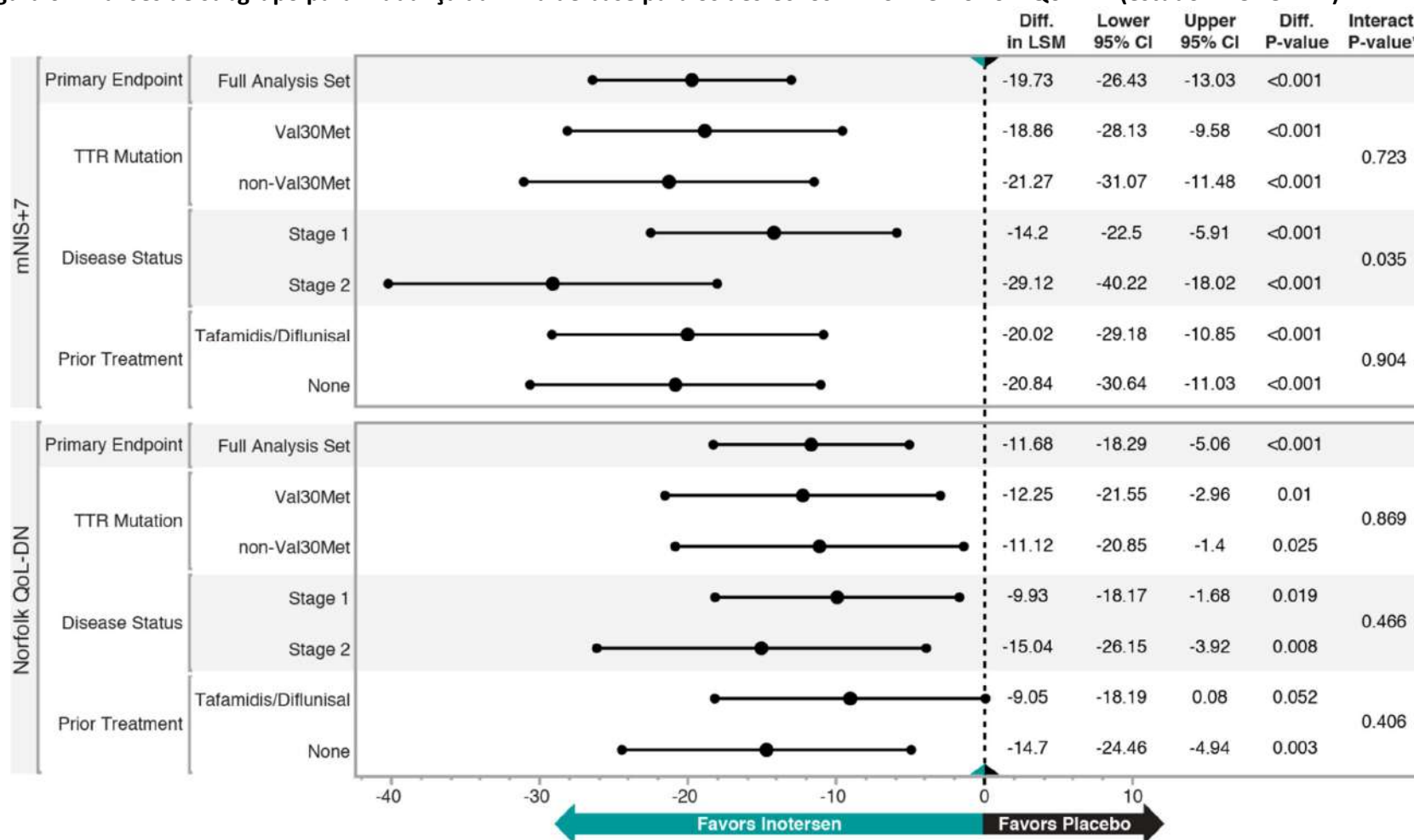
Fonte: Adaptado de Benson et al., 2018.¹

Figura 5: Mudança da linha de base para o desfecho Norfolk QOL-DN (estudo NEURO-TTR).



Fonte: Adaptado de Benson et al., 2018.¹

Figura 6: Análises de subgrupo para mudança da linha de base para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QoL-ND (estudo NEURO-TTR).



Os principais eventos adversos relatados são apresentados na Tabela 9. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram reportados em oito pacientes (7%) 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 com hemorragia intracranial; 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. 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. Glomerulonefrite foi reportada em três pacientes (3%) no grupo inotersena; trombocitopenia também foi reportada em três pacientes (3%) no grupo inotersena.

Outros parâmetros de segurança, incluindo sinais vitais, arritmias, parâmetros de eletroretinografia, uso de outros medicamentos, alteração da massa corporal e ideação ou comportamento suicida foram semelhantes entre os grupos ou mostraram superioridade do tratamento com inotersena.

Os autores concluíram que o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) foi efetivo na melhora da progressão da doença neurológica e qualidade de vida em pacientes com PAF-TTR, independente do estágio da doença. Entre os eventos adversos de importância, destacam-se trombocitopenia e glomerulonefrite.

Tabela 9: Eventos adversos reportados durante o estudo NEURO-TTR.

Evento	Placebo (n=60)	Inotersena (n=112)
Eventos adversos	60 (100)	111 (99)
Eventos relacionados ao tratamento	23 (38)	87 (78)
Eventos adversos graves	13 (22)	36 (32)
Eventos graves relacionados ao tratamento	1 (2)	8 (7)
Glomerulonefrite	0	3 (3)
Trombocitopenia	0	2 (2)
Trombose venosa profunda	1 (2)	1 (<1)
Hemorragia intracranial	0	1 (<1)
Nefrite tubulointersticial	0	1 (<1)
Embolismo pulmonar	0	1 (<1)
Acidente vascular cerebral embólico	0	1 (<1)
Mielopatia	0	1 (<1)

Mortes	0	5 (4)
--------	---	-------

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: Adaptada de Benson et al.¹

Utilizando amostra de pacientes com PAF-TTR do estudo NEURO-TTR, Yarlas e colaboradores estimaram diferentes limiares para definição de resposta clínica significativa ao tratamento de acordo com os escores mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.⁸⁸ Diferentes metodologias foram utilizadas para a estimativa dos limiares, e ao final foi calculada a média das estimativas. Para cada estimativa, a proporção de respondedores em cada grupo foi comparada utilizando o teste de Fisher.

Para todos os limiares de resposta estimados para o mNIS+7, houve maior proporção de respondedores no grupo inotersena (entre 64 e 86%) do que no grupo placebo (entre 27 e 46%), com razões de chance (*odds ratio* [OR]) variando entre 3,8 e 7,2 ($p < 0,001$). A média dos limiares estimados foi 12,2 pontos; considerando esse valor como limiar, a proporção de respondedores foi 74% no grupo inotersena e 37% no grupo placebo (OR 5,1; IC 95% 2,4 a 10,6; $p < 0,001$; Tabela 10).

Benefício do tratamento com TEGSEDI® (inotersena) também foi observado para todos os limiares de resposta estimados para o escore total do Norfolk QOL-DN, com proporção de respondedores variando entre 66 e 81% no grupo inotersena em comparação a 35 e 56% no grupo placebo, com OR variando entre 2,4 e 3,6 ($p < 0,05$). A média dos limiares estimados foi 8,8 pontos; considerando esse valor como limiar, a proporção de respondedores foi 67% no grupo inotersena e 46% no grupo placebo (OR 2,4; IC 95% 1,2 a 4,8; $p = 0,020$; Tabela 10).

Tabela 10: Proporção de pacientes com resposta ao tratamento de acordo com a média dos limiares estimados para os escores mNIS+7 e Norfolk QoL-DN.

Medida	Média dos limiares estimados *	Inotersena (n=86)	Placebo (n=52)	OR (IC 95%)	Valor p
mNIS+7	12,2 pontos	64 (74,4)	19 (36,5)	5,1 (2,4 a 10,6)	< 0,001
Norfolk QoL-DN	8,8 pontos	57 (67,1)	24 (46,2)	2,4 (1,2 a 4,8)	0,020

* Para todas os limiares estimados (a partir de diferentes metodologias), a proporção de respondedores no grupo inotersena foi significativamente maior do que no grupo placebo ($p < 0,001$ para mNIS+7 e $p < 0,05$ para Norfolk QoL-DN).

IC 95%: intervalo de confiança de 95%, mNIS + 7: *Neuropathy Impairment Score + 7* testes neurofisiológicos; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy*; OR: razão de chances (*odds ratio*).

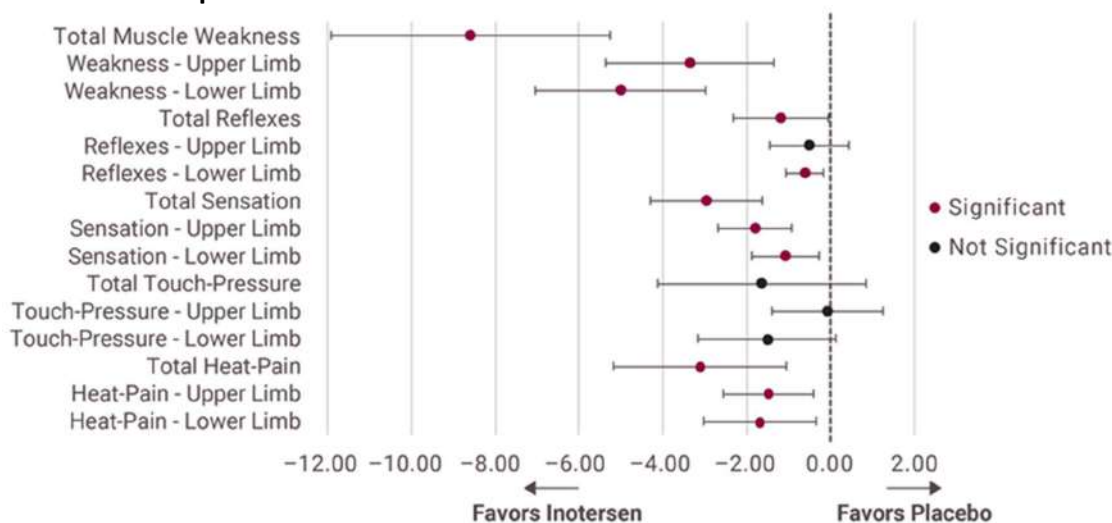
Fonte: adaptada de Yarlas et al., 2021.⁸⁸

Em análise *post-hoc*, Dyck e colaboradores avaliaram o efeito de TEGSEDI® (inotersena) sobre os principais componentes do escore composto mNIS+7 por região anatômica (membros superiores e membros inferiores), os itens individuais dos componentes NIS e o teste de função dos membros inferiores.⁹⁶

O escore mNIS+7 é composto por dois escores - NIS e a modificação +7. O escore final pode variar entre -22,3 a 346,3, e é composto por uma pontuação referente ao escore NIS (até 244 pontos) e uma pontuação da modificação +7 (até 102,3 pontos).¹⁰⁰ Escores maiores indicam pior função; assim, reduções no escore indicam melhora, e reduções de 2 pontos ou mais podem ser consideradas clinicamente relevantes.^{22,55} O teste de função dos membros inferiores avalia a capacidade do paciente de andar na ponta dos pés, andar sobre os calcanhares e levantar-se de uma posição ajoelhada.¹⁰¹ Cada componente é avaliado para cada membro inferior separadamente e a pontuação de cada avaliação é 0 se for normal e 1 se houver alguma alteração. Assim, o escore total varia de 0 a 6 e escores maiores indicam pior função.

Após 66 semanas de seguimento, inotersena foi superior ao placebo para os componentes NIS de fraqueza muscular, diminuição do reflexo, perda sensorial e para os componentes mNIS+7^{ionis} da sensação de calor-dor nos membros superiores e inferiores (Figura 7). A grande maioria dos pacientes (97%) não apresentou comprometimento dos nervos cranianos na linha de base ou em qualquer momento posterior; portanto, as alterações para este componente do NIS não foram analisadas. Além disso, 16 dos 30 itens individuais do NIS favoreceram significativamente inotersena em comparação ao placebo (Tabela 11).

Figura 7: Diferença na média dos mínimos quadrados entre inotersena e placebo, para a variação entre o escore no fim do seguimento e a linha de base dos componentes do mNIS+7.



Fonte: Dick et al., 2020.⁹⁶

Tabela 11: Diferença na média dos mínimos quadrados entre inotersena e placebo, para a variação entre o escore no fim do seguimento e a linha de base dos componentes individuais do NIS.

Item NIS	Parâmetro	Diferença de médias *	IC 95%	Valor p
Fraqueza de membros superiores	Total	-3,35	-5,36 a -1,35	≤0,001
	Abdução de ombro	-0,09	-0,32 a 0,15	NS
	Flexão de cotovelo	-0,25	-0,53 a 0,03	NS
	Braquiorradial	-0,37	-0,64 a -0,10	≤0,01
	Extensão de cotovelo	-0,26	-0,58 a 0,06	NS
	Flexão de pulso	-0,08	-0,46 a 0,31	NS
	Extensão do cotovelo	-0,08	-0,42 a 0,26	NS
	Flexão dos dedos	-0,45	-0,85 a -0,05	<0,05
	Espalmar de dedos	-0,99	-1,50 a -0,47	≤0,001
	Abdução do polegar	-0,64	-1,13 a -0,15	≤0,01
Fraqueza de membros inferiores	Total	-5,01	-7,04 a -2,98	≤0,001
	Flexão do quadril	-0,30	-0,68 a 0,07	NS
	Extensão do quadril	-0,49	-0,80 a -0,18	≤0,01
	Flexão do joelho	-0,62	-1,00 a -0,25	≤0,001
	Extensão do joelho	-0,25	-0,62 a 0,12	NS
	Dorsiflexão do tornozelo	-1,16	-1,64 a -0,67	≤0,001
	Flexores plantares do tornozelo	-0,95	-1,46 a -0,44	≤0,001
	Extensores dos dedos do pé	-0,46	-0,93 a 0,00	NS
NIS-R membro superior	Flexores dos dedos do pé	-0,73	-1,27 a -0,19	≤0,01
	Membro superior total	-0,51	-1,45 a 0,44	NS
	Bíceps braquial	0,08	-0,33 a 0,48	NS
	Tríceps braquial	-0,37	-0,73 a -0,01	<0,05
NIS-R membro inferior	Braquiorradial	-0,19	-0,56 a 0,19	NS
	Membro inferior total	-0,61	-1,06 a -0,17	≤0,01
	Quadríceps femoral	-0,39	-0,74 a -0,05	<0,05

inferior	Tríceps sural	-0,20	-0,43 a 0,03	NS
	Membro superior total	-1,80	-2,68 a -0,93	≤0,001
NIS-S membro superior	Pressão de toque no dedo indicador	-0,47	-0,84 a -0,09	≤0,01
	Picada no dedo indicador	-0,54	-0,91 a -0,18	≤0,01
	Vibração no dedo indicador	-0,36	-0,66 a -0,06	<0,05
	Posição da articulação do dedo indicador	-0,32	-0,51 a -0,13	≤0,001
	Membro inferior total	-1,08	-1,88 a -0,27	≤0,01
NIS-S membro inferior	Pressão de toque no hálux	-0,33	-0,65 a -0,02	<0,05
	Picada no hálux	-0,23	-0,56 a 0,10	NS
	Vibração no hálux	-0,11	-0,39 a 0,17	NS
	Posição da articulação do hálux	-0,27	-0,64 a 0,10	NS

* Diferença na média dos mínimos quadrados entre inotersena e placebo, para a variação entre o escore no fim do seguimento e a linha de base.

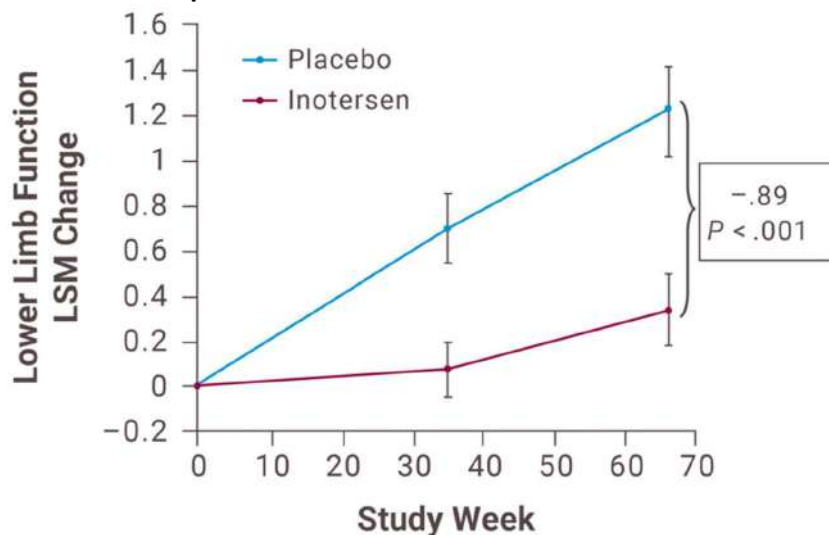
IC: intervalo de confiança; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-R: *Neuropathy Impairment Score-Reflexes*; NIS-S: *Neuropathy Impairment Score-Sensation*; NS: não significativo.

Fonte: Adaptada de Dick et al., 2020.⁹⁶

Não houve diferença significativa entre o inotersena e o grupo placebo para o componente frequência cardíaca durante a respiração profunda (DM -0,07; IC 95% -0,41 a 0,26; p = 0,661); no entanto, apenas 58,8% dos pacientes tratados com inotersena e 63,5% dos pacientes que receberam placebo tinham dados do componente disponíveis na semana 66. Para o componente de condução nervosa, inotersena foi superior (DM -0,53; IC 95%, -1,00 a -0,06; p = 0,027). Além disso, a avaliação individual do potencial de ação muscular composto ulnar favoreceu inotersena em comparação ao placebo (p = 0,015). No entanto, as avaliações individuais do potencial de ação muscular composto fibular e tibial e do potencial de ação de nervo sensitivo ulnar e sural não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

Em relação à função de membros inferiores, houve superioridade de inotersena em comparação a placebo para a pontuação total (Figura 8) e para os três componentes do teste de função dos membros inferiores: caminhar sobre os dedos dos pés: DM -0,30, IC 95% -0,52 a -0,09 e p = 0,006; andar sobre os calcanhares: DM -0,32, IC 95% -0,54 a -0,10 e p = 0,005; e levantar de uma posição ajoelhada: DM -0,27, IC de 95% 0,49 a -0,04 e p = 0,020.

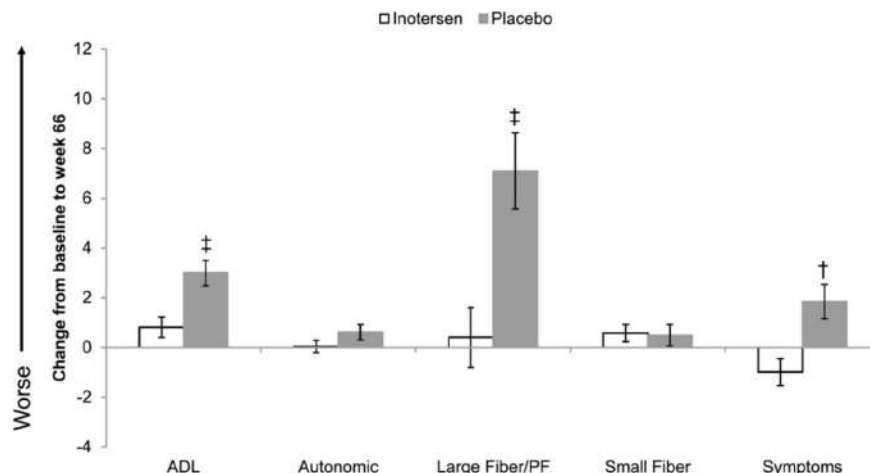
Figura 8: Mudança na pontuação total da função dos membros inferiores ao longo do tempo.



Fonte: Dick et al., 2020.⁹⁶

Coelho e colaboradores reportaram resultados da avaliação da qualidade de vida, após 66 semanas de estudo, de acordo com os domínios do instrumento Norfolk QoL-DN (função de fibras finas, fibras grossas e nervo autonômico, sintomas de polineuropatia e atividades de vida diária) e com os domínios do instrumento de qualidade de vida geral SF-36v2 (função física, desempenho físico, dor, saúde geral, vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental).⁷⁹ Em comparação com pacientes do grupo placebo, pacientes do grupo inotersena apresentaram resultados superiores (diferença entre os grupos com $p \leq 0,01$) nos domínios função de fibras grossas, sintomas de polineuropatia e atividades de vida diária do Norfolk QoL-DN (Figura 9). Em comparação com pacientes do grupo placebo, pacientes do grupo inotersena apresentaram resultados superiores (diferença entre os grupos com $p \leq 0,05$) nos domínios função física, desempenho físico, dor, função social e desempenho emocional do SF-36v2 (Figura 10). Os autores concluíram que pacientes tratados com inotersena apresentaram melhora no desfecho qualidade de vida avaliado tanto pelo questionário Norfolk QoL-DN quanto pelo questionário SF-36v2.

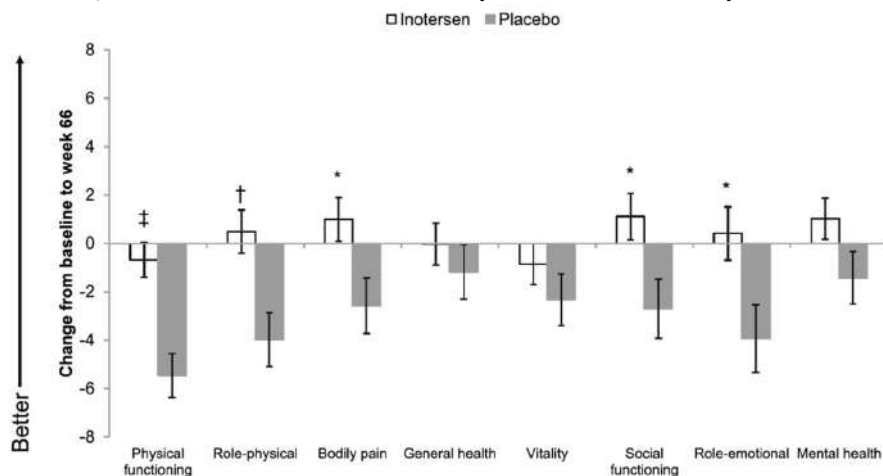
Figura 9: Mudança da linha de base para 66 semanas de tratamento nos domínios do Norfolk QoL-DN, de acordo com o tratamento (estudo NEURO-TTR).



†p < 0,01; ‡p < 0,001.

Fonte: Adaptada de Coelho et al., 2019.⁷⁹

Figura 10: Mudança da linha de base para 66 semanas de tratamento nos domínios do SF-36v2, de acordo com o tratamento (estudo NEURO-TTR).



*p < 0,05; †p < 0,01; ‡p < 0,001.

Fonte: Adaptada de Coelho et al., 2019.⁷⁹

Yarlas e colaboradores, em resumo de congresso, reportaram análise de subgrupo do estudo NEURO-TTR para o desfecho qualidade de vida (instrumentos Norfolk QOL-DN e SF-36v2), avaliando os pacientes de acordo com o início da doença (precoce [<50 anos] ou tardio [≥50 anos]) e a severidade da doença (estágio 1 ou 2).⁹¹ Em pacientes com início precoce da doença, o tratamento com inotersena foi superior a placebo (p<0,05) em quatro

dos cinco domínios do instrumento Norfolk QOL-DN (todos exceto função de fibras finas) e em todos os domínios do SF-36v2. Em pacientes com início tardio da doença, o tratamento com inotersena foi superior a placebo ($p<0,05$) em um domínio (função física) do SF-36v2. Em pacientes com estágio 1 da doença, o tratamento com inotersena foi superior a placebo ($p<0,05$) em três dos cinco domínios do instrumento Norfolk QOL-DN (exceto função de fibras finas e nervo autonômico) e em cinco domínios do SF-36v2 (exceto saúde geral, vitalidade, e saúde mental). Em pacientes com estágio 2 da doença, o tratamento com inotersena foi superior a placebo ($p<0,05$) em um domínio (atividades de vida diária) do instrumento Norfolk QOL-DN.

Em resumo de congresso publicado em 2019, foi realizada análise de subgrupo do estudo NEURO-TTR avaliando o efeito de inotersena sobre a qualidade de vida de pacientes com cardiomiopatia.⁹⁵ Trinta e três pacientes (55%) no grupo placebo e 75 no grupo inotersena (67%) apresentavam cardiomiopatia. Nesses pacientes, o tratamento com inotersena foi superior ao placebo no escore geral do instrumento Norfolk QOL-DN ($p=0,036$) e no componente físico do escore SF-36v2 ($p=0,025$). Os autores concluíram que o tratamento com inotersena foi efetivo em melhorar a qualidade de vida de pacientes com cardiomiopatia, uma das subpopulações de pacientes com PAF-TTR que apresentam maior carga da doença.

Em resumo de congresso apresentado em 2019 foi reportada análise avaliando a correlação entre desfechos clínicos e qualidade de vida (avaliada com os instrumentos Norfolk QoL-DN e SF-36v2), utilizando dados do estudo NEURO-TTR.¹⁹ Na linha de base, pacientes com estágios mais avançados da doença apresentaram piores escores na maior parte dos domínios dos instrumentos de qualidade de vida utilizados no estudo. Em modelos de regressão multivariados, a melhora nos sintomas neuropáticos foi associada com melhora na qualidade de vida de acordo com o instrumento Norfolk QoL-DN e nos domínios função física e desempenho físico do instrumento SF-36v2. Diminuição nos níveis plasmáticos de TTR também foram associados com melhora nos domínios função física e desempenho físico do instrumento SF-36v2. Uma limitação do presente artigo foi a não apresentação de dados quantitativos dessas análises. Os autores concluíram que a severidade da neuropatia está associada com a qualidade de vida.

Em resumo de congresso, Yaras e colaboradores examinaram se alterações no estágio de incapacidade provocada pela neuropatia periférica, de acordo com o PND, apresenta correlação à piora nos escores mNIS+7 e Norfolk-QOL-DN.⁹⁰ Os pacientes do estudo NEURO-TTR foram classificados em dois subgrupos: com piora na incapacidade da neuropatia periférica (aumento do PND após 65 semanas de tratamento, em relação à linha de base) ou sem piora / com melhora na incapacidade da neuropatia periférica (inalteração ou redução do PND aos 65 semanas de tratamento, em relação à linha de base). Vinte dos 84 pacientes que receberam inotersena e 13 dos 52 pacientes que receberam placebo apresentaram piora na incapacidade da neuropatia periférica. Para o escore mNIS+7, houve maior diferença na mudança média entre "PND pior" e "PND igual/melhor" para placebo (46,7 vs. 16,3) do que para inotersena (6,3 vs. 3,6). Para Norfolk-QOL-DN, diferença maior na mudança média foi observada entre "PND pior" e "PND mesmo/melhor" para placebo (21,6 vs. 7,2) do que para inotersena (2,7 vs. -1,2).

Dick e colaboradores reportaram dados do escore de sintomas neuropáticos (*Neuropathy Symptom and Change score* [NSC]), um desfecho secundário exploratório não reportado na publicação principal do estudo.⁹⁷ Esse escore avalia a distribuição e a severidade da fraqueza muscular, sintomas sensoriais, dor e sintomas autonômicos em pacientes com polineuropatia.

Cento e setenta e dois pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo, dos quais 165 foram avaliados para esse desfecho, sendo 106 do grupo inotersena e 59 do grupo placebo. As características dos pacientes avaliados para esse desfecho (Tabela 12) foram semelhantes às características da amostra total do estudo (Tabela 8). No início do estudo, a pontuação total e a pontuação da gravidade dos sintomas do escore NSC foram semelhantes em pacientes que receberam inotersena e placebo. Uma proporção maior de pacientes no grupo placebo em comparação com o grupo inotersena estava recebendo analgésicos como pregabalina ou gabapentina durante o tratamento (35,6% [n = 21 de 59] versus 21,7% [n = 23 de 106]).

Em relação ao escore total de severidade dos sintomas (NSC), pacientes tratados com inotersena apresentaram menor piora dos sintomas em comparação a placebo após 35 e 66 semanas de tratamento (Figura 11), com diferença de médias de respectivamente -3,28

(IC 95% -5,70 a -0,86; $p=0,008$) e -6,33 (IC 95% -9,12 a -3,55; $p<0,001$). Após 66 semanas, inotersena também apresentou superioridade em comparação a placebo para os seguintes subdomínios da escala: fraqueza muscular (-3,07; $p<0,001$), sensorial (-1,9; $p=0,005$), dor (-1,59; $p<0,0001$), e sintomas autonômicos (-1,36; $p=0,008$) (Tabela 13).

Após 66 semanas, reduções no NSC, indicando progressão da doença com reflexo na piora dos sintomas, foram menores no grupo inotersena em comparação ao grupo placebo: DM -10,5 (IC 95% 5,5 a 15,6; $p<0,001$). Resultados semelhantes ($p<0,05$) foram observados para todos os subdomínios exceto fraqueza da cabeça e tórax, sem diferença entre os grupos. Ao avaliar pela alteração mediana dos itens, após 66 semanas, maior percentual de pacientes no grupo inotersena obteve melhora ou nenhuma alteração dos sintomas no escore total e em todos os subdomínios, exceto cabeça e tórax (Figura 12).

Tabela 12: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Dick e colaboradores, 2020.

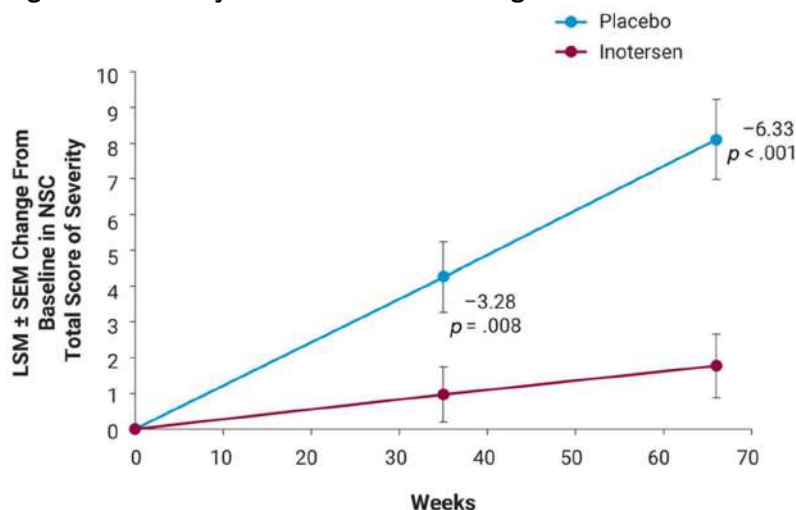
Características	Placebo (n = 59)	Inotersena (n = 106)	Total (n = 165)
Idade (anos)	59,4 (14,1)	59,6 (12,4)	59,5 (13,0)
Homens	41 (69,5)	75 (70,8)	116 (70,3)
Estágio 1	42 (71,2)	71 (67,0)	113 (68,5)
Estágio 2	17 (28,8)	35 (33,0)	52 (31,5)
Escore mNIS+7	74,1 (39,0)	79,4 (37,5)	77,5 (38,0)
Escore NSC total	11,6 (5,4)	12,4 (5,0)	
Gravidade de sintomas do escore NSC	22,9 (12,7)	24,9 (13,4)	
Escore PND			
I	23 (39,0)	31 (29,2)	54 (32,7)
II	19 (32,2)	40 (37,7)	59 (35,8)
III	14 (23,7)	29 (27,4)	43 (26,1)
IV	3 (5,1)	6 (5,7)	9 (5,5)
Duração da doença desde o diagnóstico, meses	39,8 (40,5)	43,5 (52,3)	42,1 (48,3)

Dados são apresentados como média ± DP ou n de pacientes (%).

mNIS + 7: *Neuropathy Impairment Score* + 7 testes neurofisiológicos; NSC: *Neuropathy Symptom and Change score*; PND: *Polyneuropathy Disability Score*

Fonte: adaptada de Dick et al., 2020.⁹⁷

Figura 11: Alteração na linha de base na gravidade de sintomas do escore NSC.



NSC: *Neuropathy Symptoms and Change*.

Fonte: adaptada de Dick et al., 2020.⁹⁷

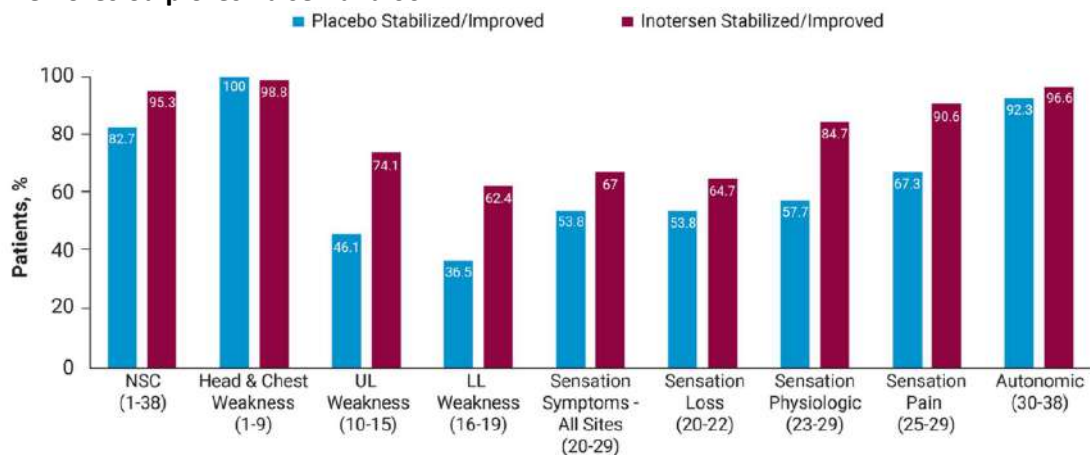
Tabela 13: Diferença na alteração da linha de base entre inotersena e placebo no escore de gravidade total dos sintomas de NSC e subdomínios.

Escore total e subdomínios	Diferença média dos mínimos quadrados	IC 95%	Valor p
Escore total (itens 1 a 38)	-6,33	-9,12 a -3,55	<0,001
Fraqueza (itens 1 a 19)	-3,07	-4,43 a -1,72	<0,001
Fraqueza no membro superior e no membro inferior (itens 10 a 19)	-2,82	-4,04 a -1,60	<0,001
Fraqueza no membro superior (itens 10 a 15)	-1,74	-2,58 a -0,90	<0,001
Fraqueza no membro inferior (itens 16 a 19)	-1,10	-1,74 a -0,46	<0,001
Sintomas sensoriais (itens 20 a 29)	-1,90	-3,21 a -0,59	0,005
Sintomas sensoriais, sensação diminuída (itens 20 a 22)	-0,04	-0,57 a 0,49	0,885
Sintomas sensoriais neuropáticos positivos (itens 23 a 29)	-1,88	-2,95 a -0,81	<0,001
Sintomas positivos de dor (itens 25 a 29)	-1,59	-2,37 a -0,81	<0,001
Sintomas autonômicos (itens 30 a 38)	-1,36	-2,36 a -0,36	0,008

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NSC: *Neuropathy Symptoms and Change*.

Fonte: adaptada de Dick et al., 2020.⁹⁷

Figura 12: Porcentagem de pacientes com escores totais e de subdomínios do NSC estáveis / melhores ou piores na semana 66.



Fonte: Dick et al., 2020.⁹⁷

Cento e trinta e cinco pacientes que completaram o período de 66 semanas de tratamento foram incluídos na fase de extensão aberta do estudo. Os pacientes inicialmente randomizados para o grupo placebo passaram a receber inotersena (grupo placebo-inotersena, n=50), e os pacientes inicialmente randomizados para o grupo inotersena mantiveram seu tratamento (grupo inotersena-inotersena, n=85). Os resultados são reportados após 2 anos (104 semanas) do período de extensão (totalizando 39 meses após o início do estudo), momento no qual 93 pacientes (69%) continuavam recebendo

inotersena. As principais características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de extensão eram semelhantes entre os grupos (Tabela 14), exceto escores de mNIS+7 e Norfolk QOL-DN, que eram maiores no grupo placebo-inotersena devido à progressão da doença nesses pacientes durante o período que receberam placebo.

Tabela 14: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos na extensão do estudo NEURO-TTR.

Característica	Placebo-inotersena (n=50)	Inotersena- inotersena (n=85)
Idade na inclusão no estudo de extensão (anos)	60,5 ± 14,6 29 a 82	60,3 ± 11,9 29 a 79
Homens	35 (70,0)	59 (69,4)
Estágio da doença ^a		
Estágio 1	35 (70,0)	58 (68,2)
Estágio 2	15 (30,0)	27 (31,8)
Mutação TTR Val30Met ^a	29 (58,0)	39 (45,9)
Tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal ^a	27 (54,0)	53 (62,4)
Duração da doença, a partir do início dos sintomas (meses) ^b	82,0 ± 55,8	79,7 ± 49,0
Presença de cardiomiopatia ^a	30 (60,0)	59 (69,4)
Escore mNIS+7	98,7 ± 51,1	85,8 ± 41,1
Escore Norfolk QOL-DN	60,1 ± 32,0	48,2 ± 29,2

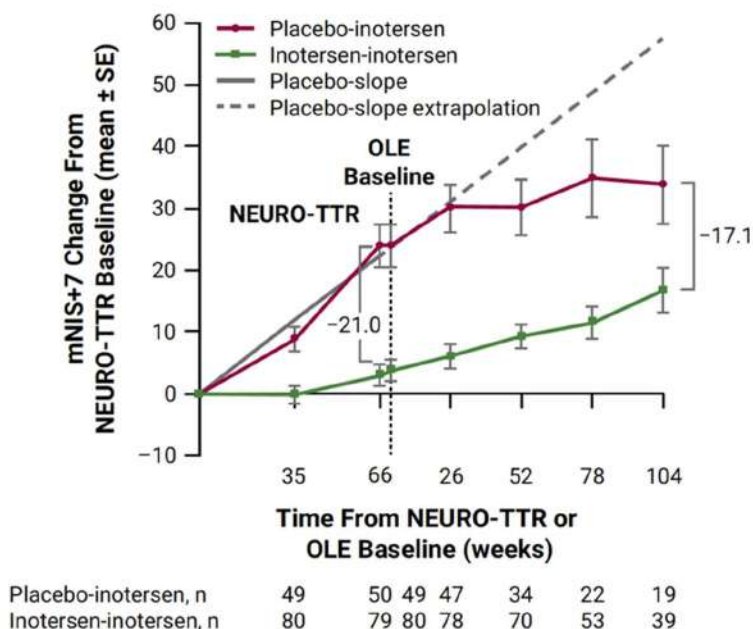
Dados são apresentados como média ± DP ou n (%); a. Dados coletados no momento da inclusão no estudo NEURO-TTR; b. Dados coletados no momento da inclusão no estudo de extensão.

Fonte: adaptada de Brannagan et al., 2020.⁸⁶

Os pacientes do grupo placebo-inotersena apresentaram retardo da progressão neurológica e melhora na qualidade de vida após seis meses do início do tratamento, e os pacientes do grupo inotersena-inotersena (que totalizaram até 39 meses de tratamento) continuaram apresentando melhora.

Durante a extensão, pacientes do grupo inotersena-inotersena apresentaram um aumento de 11,18 pontos (erro padrão [EP] 3,35) e pacientes do grupo placebo-inotersena apresentaram um aumento de 5,08 pontos (EP 4,16); entre os pacientes desse grupo, 47% apresentaram melhora nesse desfecho. A diferença entre os grupos foi de -17,06 (Figura 13). Foi realizada extrapolação dos dados de pacientes que receberam placebo na primeira fase do estudo. Após, foi estimada a diferença entre esse dado extrapolado e os escores dos grupos placebo-inotersena e inotersena-inotersena após 104 semanas de seguimento. Essa diferença estimada foi -23,8 no grupo placebo-inotersena e -40,9 no grupo inotersena-inotersena.

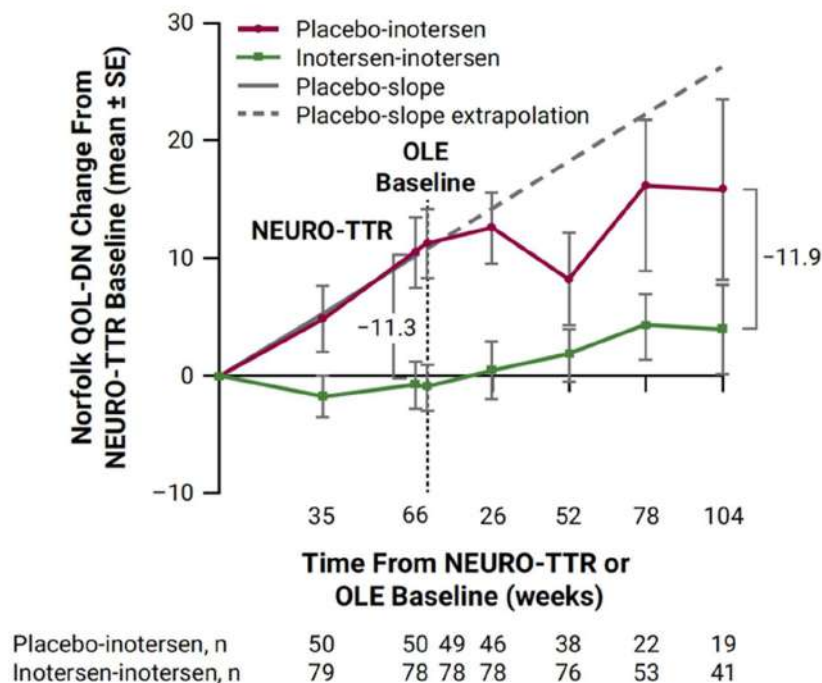
Figura 13: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7, incluindo o período de extensão.



Fonte: Brannagan et al., 2020.⁸⁶

Durante a extensão, pacientes do grupo inotersena-inotersena apresentaram um aumento de 5,22 pontos (EP 3,32) e pacientes do grupo placebo-inotersena apresentaram um aumento de 2,26 pontos (EP 3,99); entre os pacientes desse grupo, 42% apresentaram melhora nesse desfecho. A diferença entre os grupos foi de -11,89 (Figura 14). Foi realizada extrapolação dos dados de pacientes que receberam placebo na primeira fase do estudo. Após, foi estimada a diferença entre esse dado extrapolado e os escores dos grupos placebo-inotersena e inotersena-inotersena após 104 semanas de seguimento. Essa diferença estimada foi -10,3 no grupo placebo-inotersena e -22,2 no grupo inotersena-inotersena.

Figura 14: Mudança no baseline para o desfecho Norfolk QoL-ND, incluindo o período de extensão.

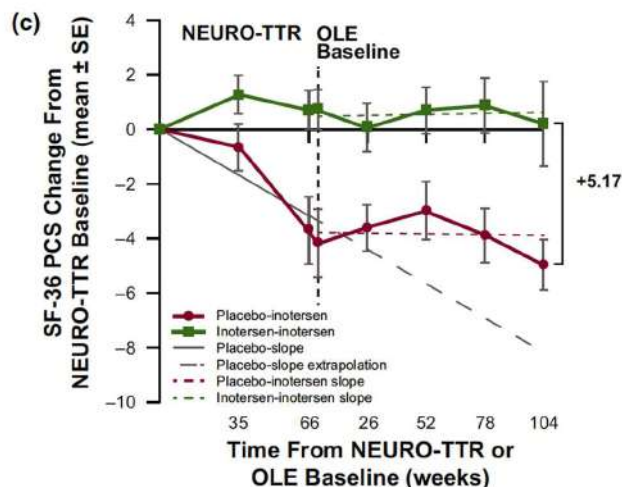


Fonte: Brannagan et al., 2020.⁸⁶

Para a avaliação da qualidade de vida com o instrumento SF-36, foi observada manutenção da qualidade de vida em pacientes do grupo inotersena-inotersena e estabilização dos pacientes do grupo placebo-inotersena (Figura 15). Durante a extensão, pacientes do grupo inotersena-inotersena apresentaram um aumento de 0,08 pontos (EP 1,39) e pacientes do grupo placebo-inotersena apresentaram uma redução de 1,15 pontos (EP 1,37). A diferença entre os grupos foi de 5,17 pontos. Foi realizada extrapolação dos dados de pacientes que receberam placebo na primeira fase do estudo. Após, foi estimada a diferença entre esse dado extrapolado e os escores dos grupos placebo-inotersena e inotersena-inotersena após 104 semanas de seguimento. Essa diferença estimada foi 3,2 no grupo placebo-inotersena e 8,4 no grupo inotersena-inotersena.

Foi observada estabilização dos níveis séricos de TTR no grupo inotersena-inotersena e redução dos níveis no grupo placebo-inotersena, que se estabilizou após aproximadamente 13 semanas de tratamento - semelhante ao observado na fase inicial do estudo (Figura 16).

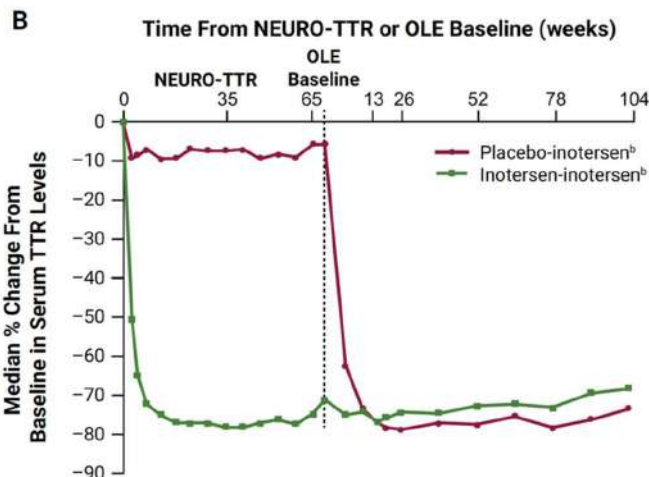
Figura 15: Mudança da linha de base para o desfecho SF-36, incluindo o período de extensão.



Placebo-inotersen, n	50	50	48	46	38	22	19
Inotersen-inotersen, n	80	79	77	77	76	53	41

Fonte: Brannagan et al., 2020.⁸⁶

Figura 16: Mudança da linha de base para o desfecho níveis séricos de TTR, incluindo o período de extensão.



Fonte: Brannagan et al., 2020.⁸⁶

A mediana da exposição ao tratamento foi 591 dias (de 1 a 1.429), sendo 513 (de 106 a 1.286) no grupo placebo-inotersena e 655 (de 1 a 1.429) no grupo inotersena-inotersena. Os eventos adversos mais comuns, que ocorreram em mais de 10% dos pacientes entre os dois grupos, foram: náusea, infecções 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. Dezenove pacientes (14%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos - 4 (8,0%) no grupo placebo-inotersena e 15 (17,6%) no grupo inotersena-inotersena. Eventos adversos graves foram reportados em 47 pacientes (35%; 14 [28%] no grupo placebo-inotersena e 33 [38,8%] no grupo inotersena-inotersena); em 5 pacientes (4%; 1 [2%] no grupo placebo-inotersena e 4 [4,7%] no grupo inotersena-inotersena) os eventos adversos graves foram considerados relacionados ao tratamento (trombocitopenia, náusea, calafrios, hipertensão). Eventos adversos fatais foram reportados em 9 pacientes (7%, incluindo: arritmia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca aguda, hepatite autoimune, bacteremia, endocardite, choque séptico, neuropatia periférica e asfixia); apenas 3 desses eventos ocorreram durante o tratamento e nenhum sendo considerado relacionado ao tratamento.

A frequência de trombocitopenia diminuiu após 65 semanas de tratamento; durante a extensão, 23 pacientes (46%) no grupo placebo-inotersena e 25 (29%) no grupo inotersena-inotersena apresentaram contagem plaquetária $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Não foram identificados novos casos de trombocitopenia ou glomerulonefrite grau 4 durante o período de extensão; assim, entre todos os pacientes que foram expostos à inotersena (durante a fase inicial e/ou extensão do estudo), a taxa de trombocitopenia foi 1,9% e a de glomerulonefrite grau 4 foi 1,9%.

Em resumo de congresso, Coelho e colaboradores relataram os resultados para até três anos de tratamento com inotersena.⁹⁸ Para o desfecho mNIS+7, a média no início da extensão e após 1, 2 e 3 anos de tratamento foi, respectivamente, 102,7, 111,2, 114,6 e 112,3 no grupo placebo-inotersena (n = 39) e 84,3, 90,7, 98,1, 95,1 no grupo inotersena-inotersena. Para o desfecho Norfolk QOL-DN, a média no início da extensão e após 1, 2 e 3 anos de tratamento foi, respectivamente, 61,2, 59,0, 63,5 e 67,7 no grupo placebo-inotersena (n = 39) e 50,3, 52,4, 53,1 e 57,2 no grupo inotersena-inotersena. Seis pacientes (4,4%) apresentaram eventos adversos considerados potencialmente relacionados ao tratamento e não houve relatos de trombocitopenia de grau quatro, glomerulonefrite aguda ou óbitos, apesar do aumento do tempo de exposição ao tratamento. Não foram identificadas novas preocupações relacionadas ao perfil de segurança de inotersena.

Yarlas e colaboradores reportaram os efeitos de inotersena em cada domínio dos instrumentos Norfolk QoL-DN e SF-36v2 durante o período de extensão, totalizando até 104 semanas de tratamento.⁸⁹

Para os domínios do Norfolk QOL-DN, em ambos os grupos, foi observada estabilidade na pontuação dos diferentes domínios ao longo do estudo de extensão (Tabela 15). Para os domínios do SF-36v2, no grupo inotersena-inotersena, as mudanças nas pontuações médias durante o período de observação de extensão foram clinicamente pequenas (sem diminuição maior que dois pontos para qualquer domínio) em todos os pacientes observados. Resultados semelhantes foram observados para o grupo placebo-inotersena na maioria dos domínios, porém melhora clinicamente significativa foram observadas para os domínios saúde geral, vitalidade e funcionamento social (Tabela 16).

Tabela 15. Alteração média nas pontuações do domínio QOL-DN de Norfolk desde o início da extensão até a semana 104.

Domínios	Todas as pontuações observadas, média		Conclusões da semana 104, média (IC 95%)	
	Inotersena-inotersena (n=78)	Placebo-inotersena (n=49)	Inotersena-inotersena (n=41)	Placebo-inotersena (n=19)
AVD	2	2,3	1,9 (0,6, 3,1)	2,1 (0,2, 4,0)
Neuropatia autonômica	0,3	0,1	0,4 (-0,2, 1,0)	-0,2 (-1,1, 0,8)
Neuropatia de fibras grandes/FP	2,1	1,5	2,5 (-1,2, 6,2)	0,5 (-3,5, 4,4)
Neuropatia de fibras pequenas	0,2	1,2	0,2 (-0,6, 1,0)	1,3 (-0,9, 3,4)
Sintomas neuropáticos	0,4	-0,5	0,2 (-1,6, 2,1)	-1,4 (-3,4, 0,6)

AVD: atividades de vida diária; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: adaptada de Yarlas et al., 2021.⁸⁹

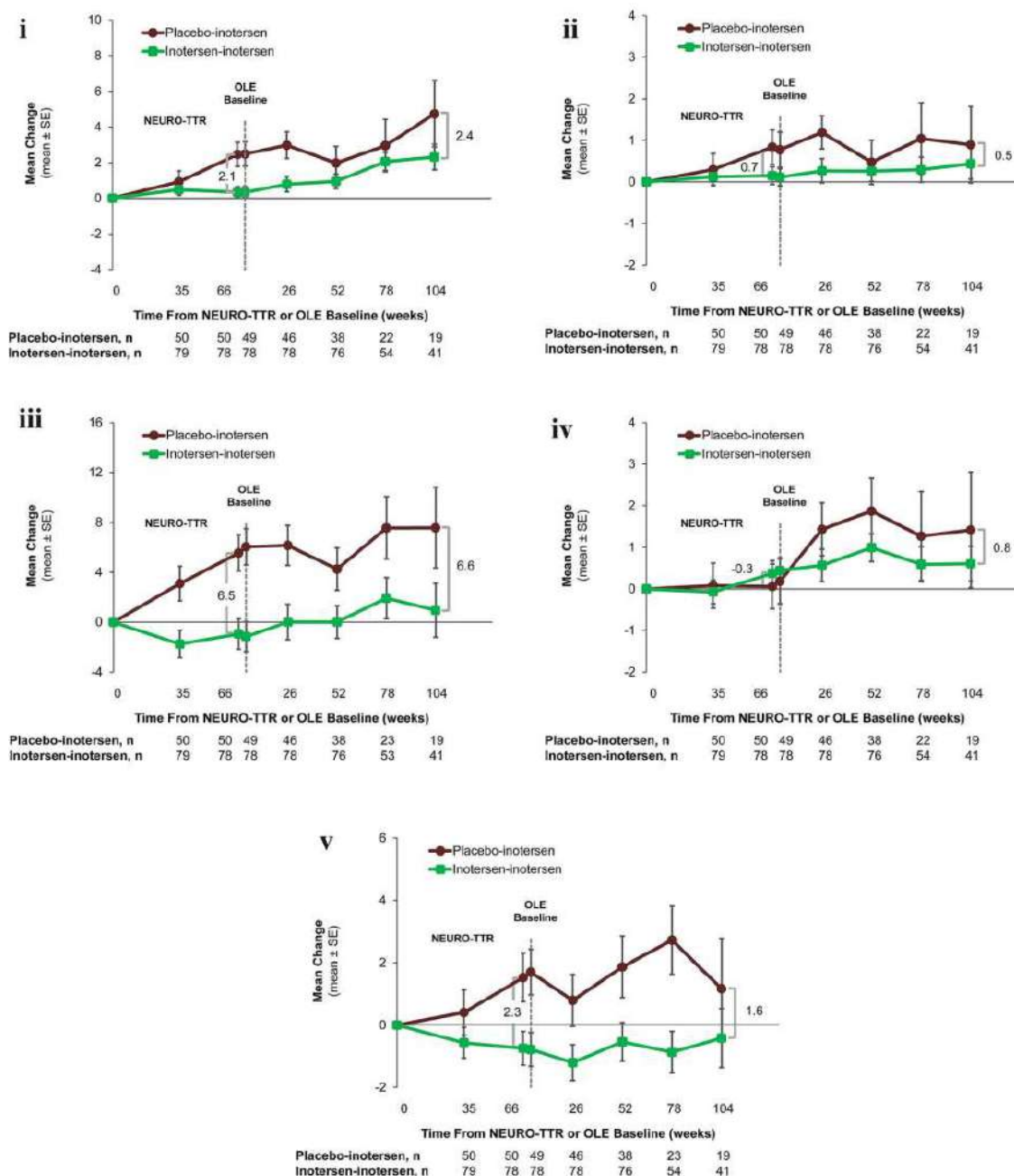
Tabela 16: Alteração média nas pontuações do domínio SF-36v2 desde o início da extensão até a semana 104.

Domínios	Todas as pontuações observadas, média		Conclusões da semana 104, média (IC 95%)	
	I – I (n=78)	P – I (n=49)	I – I (n=41)	P – I (n=19)
Funcionamento físico	-1,6	-0,8	-1,3 (-4,4, 1,9)	-1,1 (-5,8, 3,7)
Role-físico	-1,0	-0,7	-1,1 (-4,5, 2,3)	-1,2 (-4,8, 2,3)
Dor corporal	1,6	3,3	1,2 (-1,4, 3,8)	2,4 (-2,4, 7,2)
Saúde geral	-1,9	-5,9	-0,9 (-3,6, 1,7)	-3,6 (-7,5, 0,3)
Vitalidade	1,3	-2,6	0,3 (-2,4, 3,0)	-0,7 (-5,5, 4,2)
Funcionamento social	0,1	-3,8	0,8 (-1,5, 3,0)	-3,6 (-8,5, 1,3)
Papel emocional	-1,0	-0,7	-2,6 (-6,3, 1,1)	-1,0 (-7,3, 5,4)
Saúde mental	-1,2	-0,6	-1,7 (-4,2, 0,8)	1,5 (-3,1, 6,0)

IC: Intervalo de confiança; grupo I – I: inotersen-inotersen; grupo P – I: placebo-inotersen; OLE: extensão aberta.

Fonte: adaptada de Yaras et al., 2021.⁸⁹

Figura 17: Alteração média nas pontuações do domínio QOL-DN de Norfolk da linha de base do NEURO-TTR até a semana 104 do estudo de extensão.



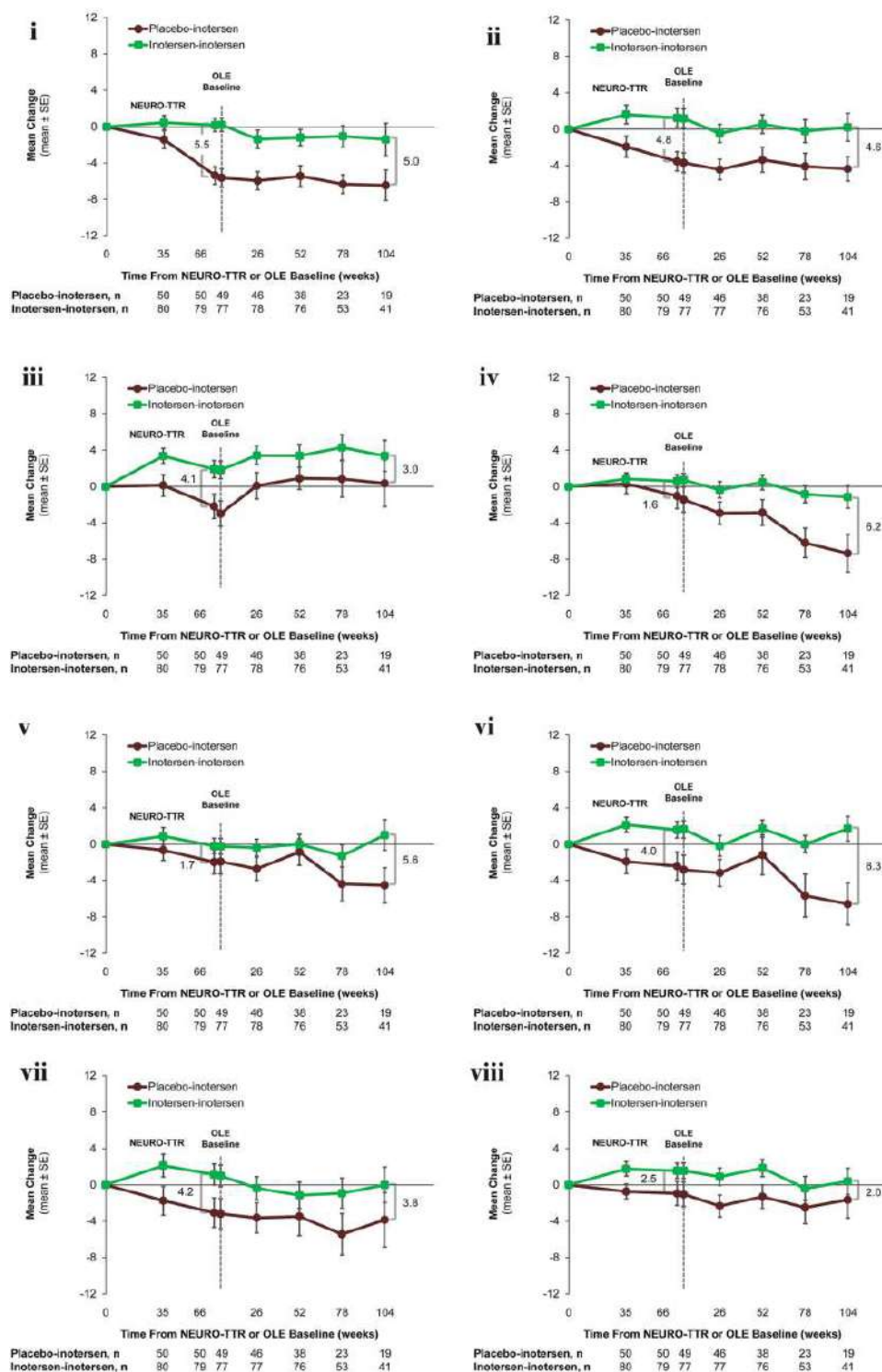


PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

i. Domínio das atividades da vida diária. ii. Domínio da neuropatia autonômica. iii. Neuropatia de fibra grande/domínio de funcionamento físico. 4. Domínio de neuropatia de fibras pequenas. v. Domínio de sintomas neuropáticos. OLE: Extensão aberta; SE: erro padrão. Fonte: adaptada de Yaras et al., 2021.⁸⁹

Figura 18: Alteração média nas pontuações do domínio SF-36v2 da linha de base do NEURO-TTR até a semana 104 do estudo de extensão.



i. Domínio de funcionamento físico. ii. Domínio físico do papel. iii. Domínio da dor corporal. iv. Domínio geral da saúde. v. Domínio de vitalidade. vi. Domínio de funcionamento social. vii. Domínio papel-emocional. viii. Domínio saúde mental. OLE: extensão aberta; SE: erro padrão. Fonte: adaptada de Yarlus et al., 2021.⁸⁹

Os autores concluíram que o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) apresenta eficácia a longo prazo, acompanhada de perfil de segurança manejável; não foi observado aumento no risco de trombocitopenia grau 4 ou eventos adversos renais graves com o aumento do tempo de exposição ao tratamento.

5.3.2.2. Benson et al., 2017: Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy e Dasgupta et al., 2020: Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy

Ensaio clínico, aberto, de centro único, conduzido nos Estados Unidos da América.^{92,93} O objetivo do presente estudo foi avaliar, a longo prazo (até 3 anos), a segurança e eficácia de TEGSEDI® (inotersena) em pacientes com PAF-TTR e cardiomiopatia. Foram incluídos pacientes com PAF-TTR hereditária ou selvagem, sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA I a III), espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) $\geq 1,3$ cm, função renal estável (taxa de filtração glomerular [TFG] >35 ml/min) e função tireoidiana estável (hormônio estimulante da tireoide [TSH] <10 mcU/ml ou níveis sorológicos de T4 dentro das referências).

Os pacientes foram tratados com TEGSEDI® (inotersena) sódica 300mg (equivalente a 284mg de inotersena), uma vez por semana. Os desfechos avaliados foram: teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), peptídeo natriurético cerebral (BNP) e parâmetros de ecocardiograma transtorácico. A ressonância magnética (RM) cardíaca, quando não contraindicada, foi avaliada no início do estudo e em todos os anos ao longo do seguimento. Os demais desfechos foram avaliados no início do estudo e repetidos a cada 6 meses ao longo do estudo.

Na publicação de Benson e colaboradores, são reportados dados dos 15 primeiros pacientes incluídos no estudo e acompanhados por um ano.⁹² Oito pacientes apresentavam PAF-TTR do tipo hereditário e 7 do tipo selvagem. A maior parte dos pacientes apresentou melhora na espessura do septo intraventricular, indicando estabilização da doença. A

redução média da massa do ventrículo esquerdo foi de 2,4% após 12 meses. Em relação à capacidade funcional, avaliada com o TC6min, houve uma melhora, com aumento médio de 29,2 metros após 12 meses de seguimento. A classificação da insuficiência cardíaca de acordo com NYHA melhorou em seis pacientes, se manteve estável em seis pacientes e piorou em três pacientes. Parâmetros de segurança se mantiveram estáveis durante o seguimento, sem episódios de sangramento significativo reportado entre os pacientes.

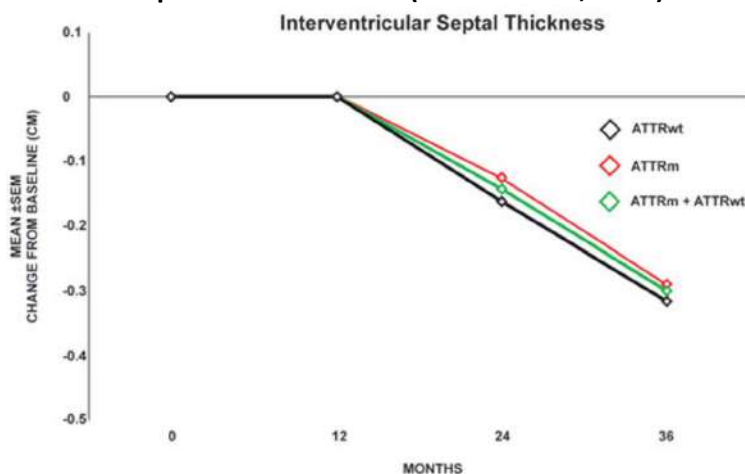
Na publicação de Dasgupta e colaboradores, são reportados dados de 33 pacientes com cardiomiopatia associada a PAF-TTR (10 do tipo hereditário e 23 do tipo selvagem) que completaram de 2 a 3 anos de seguimento.⁹³ A idade média dos pacientes hereditários foi de 63,4 anos e a idade média dos pacientes do tipo selvagem foi de 76,2 anos. Entre os pacientes com PAF-TTR hereditária, a espessura basal do septo interventricular variou de 1,3 a 2,2 cm, com média de 1,85 cm; a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi $\geq 50\%$ em 90% dos pacientes; e o valor absoluto da deformação longitudinal do VE variou de 11,8 a 19,1, com média de 13,3. Entre os pacientes com PAF-TTR selvagem, a espessura basal do septo interventricular variou de 1,4 a 2,8 cm, com média de 2 cm; a FEVE foi $\leq 50\%$ em 69% dos pacientes e o valor absoluto da deformação longitudinal do VE variou de 5,8 a 13, com média de 9,2. Nove pacientes (27%) deixaram o estudo pelos seguintes motivos: abstinência voluntária (n=6), não conformidade (n=2) e óbito não relacionado ao tratamento (n=1). Vinte pacientes (61%) completaram um ano de seguimento, 16 (48%) completaram dois anos e 14 (42%) completaram três anos de seguimento.

O índice da massa do VE para todos os indivíduos, calculado pela RM, mostrou um declínio progressivo em um ano (0,54%, n=10), dois anos (8,5%, n=10) e três anos (11,5%, n=8). Essa diminuição do índice da massa do VE foi observada tanto nos pacientes com PAF-TTR hereditária (n=7) quanto selvagem (n=3).

Ao longo de dois anos de seguimento, a espessura basal do septo interventricular no grupo com PAF-TTR hereditária variou de 1,1 a 2,1cm, com média de 1,7cm (n=8); ao longo de três anos, variou de 1 a 1,9cm, com média de 1,5cm (n=8). No grupo com PAF-TTR selvagem, variou de 1,5 a 2,4cm, com média de 2cm (n=8) ao longo de dois anos de seguimento; e, ao longo de três anos, variou de 1,4 a 1,9cm, com média de 1,9cm (n=6).

Avaliando todos os pacientes, houve diminuição na espessura do septo ventricular esquerdo ao longo do tempo ($p=0,019$, Figura 19).

Figura 19: Mudança a partir da linha de base até três anos de seguimento para o desfecho espessura do septo interventricular (Benson et al., 2017).

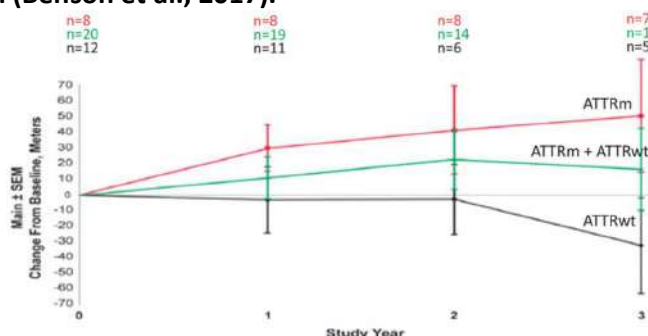


Fonte: Adaptada de Dasgupta et al., 2020.⁹³

Após dois e três anos de terapia com inotersena, a FEVE permaneceu estável na maioria dos pacientes. Nos pacientes com PAF-TTR hereditária que completaram dois ou três anos de seguimento ($n=8$), a FEVE foi de $\geq 50\%$ em todos os pacientes; nos pacientes com PAF-TTR selvagem ($n=8$), quatro (50%) apresentaram FEVE $\leq 50\%$ após dois anos e cinco apresentaram FEVE $\leq 50\%$ após 3 anos.

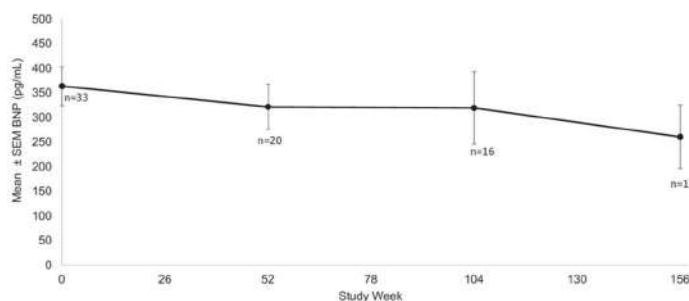
Entre os pacientes com PAF-TTR hereditária, a tolerância ao exercício aumentou progressivamente ao longo dos três primeiros anos de seguimento, conforme avaliado pelo TC6min (Figura 20). Em relação ao BNP, houve um declínio constante no valor médio para todos os pacientes (Figura 21). Para ambos os desfechos as alterações não foram estatisticamente significativas.

Figura 20: Mudança a partir da linha de base até três anos de seguimento para o desfecho TC6min (Benson et al., 2017).



Fonte: Adaptada de Dasgupta et al., 2020.⁹³

Figura 21: Mudança a partir da linha de base até três anos de seguimento para o desfecho BNP.



Fonte: Adaptada de Dasgupta et al., 2020.⁹³

TEGSEDI® (Inotersena) mostrou um perfil de segurança bem tolerado nesta coorte de pacientes idosos com reserva cardíaca significativamente comprometida. A redução da contagem de plaquetas foi um achado consistente (redução média de 7,2% em relação à linha de base), mas nenhum sangramento significativo foi relacionado à administração de medicamentos, mesmo em pacientes que tomam antitrombóticos. Não foram observados sinais de glomerulonefrite em nenhum indivíduo.

Os autores concluíram que o uso de TEGSEDI® (inotersena) para o tratamento da cardiomiopatia associada à PAF-TTR é seguro e eficaz na inibição da progressão da doença; em alguns casos, parece também reduzir a carga amiloide.

5.3.2.3. Luigetti et al., 2020: Inotersen to treat hATTR polyneuropathy: Tolerability and management from two centre experience

Em resumo de congresso publicado em 2020, Luigetti e colaboradores descreveram a experiência do uso de TEGSEDI® (inotersena) para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em dois centros italianos.⁸⁷

Segundo relato do estudo, o primeiro paciente tratado com TEGSEDI® (inotersena) foi em agosto de 2015 (284 mg subcutâneo, semanalmente). Desde então, outros dez pacientes iniciaram o tratamento com inotersena. No início do tratamento, dois pacientes estavam em terapia com diflunisal e nove com tafamidis. Atualmente, um paciente continua recebendo tafamidis em adição a inotersena. Para cada paciente, foram avaliados periodicamente a escala NIS, QOL-DN e Sudoscan, além de exames de sangue. A idade da primeira administração de TEGSEDI® (inotersena) variou entre 50 e 85 anos. Cinco pacientes tinham a mutação Phe64Leu, três a mutação Val30Met, dois a mutação Glu89Gln e um a mutação Thr59Lys. Após poucos meses de terapia, todos os pacientes tiveram uma estabilização do quadro clínico. No entanto, foi necessário modificar a dosagem do medicamento em quatro pacientes devido à diminuição da contagem de plaquetas abaixo do valor de 100.000/mm³. Além disso, um paciente interrompeu temporariamente por causa da redução da depuração de creatinina (43 mL/min), sem evidência de glomerulonefrite. Dois pacientes foram a óbito: um por complicação após cirurgia pulmonar (devido a derrame pleural grave em associação com adesão pleural) e um por morte súbita provavelmente por arritmia cardíaca. Em ambos os casos, os autores consideraram muito improvável a relação entre os episódios e o uso de inotersena.

Os autores concluíram que o uso de TEGSEDI® (inotersena) foi bem tolerado, apresentando perfil de segurança manejável através do monitoramento regular por meio de exames de sangue, além de demonstrar estabilização da progressão da neuropatia.

5.3.2.4. Sikora et al., 2019: Characterizing treatment experience among patients with transthyretin amyloidosis

Inquérito *online* que incluiu 83 pacientes com PAF-TTR, tratados ou não.⁹⁴ Foram avaliados desfechos de tolerabilidade ao tratamento, hospitalizações e satisfação ao

tratamento com o instrumento “*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQMvII)*”, um questionário que consiste em 11 itens divididos em quatro domínios: efeitos adversos, efetividade, conveniência e satisfação global. O escore para cada domínio varia de 0 a 100, e escores maiores indicam maior satisfação.

Sessenta e oito pacientes (82%) dos pacientes incluídos recebiam terapia, sendo oito tratados com inotersena. Dados de tolerância ao tratamento não foram apresentados de acordo com a terapia recebida; em geral, 73% dos pacientes reportaram que toleravam o atual tratamento “Muito bem”. Nenhum paciente tratado com TEGSEDI® (inotersena) reportou hospitalização. Pacientes que receberam TEGSEDI® (inotersena) apresentaram os maiores escores de satisfação global (82,3), além de satisfação com a eficácia (69,8) e a conveniência do tratamento (77,78).

5.3.3. Risco de viés dos estudos incluídos

O estudo NEURO-TTR foi avaliado de acordo com a ferramenta RoB 2.0.⁸² Esse estudo apresentou baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios avaliados. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada na Tabela 17.

Dois estudos delineados como séries de casos foram avaliados de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Checklist for case series*, e as suas avaliações completas estão descritas na Tabela 18.^{87,92,102} Os estudos apresentaram a condição de forma padronizada e confiável, e descreveram de forma clara as informações clínicas dos pacientes incluídos e os resultados dos estudos. No entanto, os estudos não descreveram de forma clara se a inclusão dos pacientes foi consecutiva e completa e tampouco reportaram o contexto clínico ou demográfico dos pacientes. Luigetti e colaboradores⁸⁷ (2020) não descreveram de maneira clara se a condição foi avaliada de forma padronizada e confiável. Além disso, não descreveram os critérios de inclusão dos pacientes, as características demográficas dos participantes e como a análise estatística foi realizada.

O estudo transversal incluído foi avaliado de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*.⁸⁴ O estudo apresentou problemas relacionados à descrição dos participantes e do contexto, o que pode ser justificado pelo

formato da publicação ser um resumo de congresso. A mensuração da condição clínica e da exposição foi realizada pelo autorrelato dos pacientes, o que representa risco de viés. Fatores de confusão não foram identificados ou considerados, e não foi realizada análise estatística dos resultados. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada na Tabela 19.

Tabela 17: Risco de viés de ECR, avaliado através da ferramenta RoB 2.0.

Estudos Desfechos	Viés decorrente do processo de randomização	Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida	Viés decorrente da falta de dados	Vieses na mensuração do desfecho	Viés por seleção dos resultados reportados	Risco de viés geral
NEURO-TTR¹	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 18: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for case series (non-randomized experimental studies).

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total (nº de ✓)
Benson et al., 2017 ⁹² e Dasgupta et al., 2020 ⁹³	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	X	✓	7
Luigetti et al., 2020 ⁸⁷	X	?	✓	?	?	X	✓	✓	X	X	3

Respostas aos critérios: ✓ = Sim; X = Não; ? = Não claro; NA = Não aplicável

- Existem critérios claros para inclusão na série de casos?
- A condição foi avaliada de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?
- Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?
- A inclusão de participantes na série de casos foi consecutiva?
- As séries de casos realizaram a inclusão completa dos participantes?
- Existe descrição clara das características demográficas dos participantes no estudo?
- Existe descrição clara das informações clínicas dos participantes?
- Os resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados?
- Existe uma descrição clara da informação relativa aos contextos clínicos/demográficos apresentados?
- A análise estatística utilizada é adequada?

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 19: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for Analytical Cross Sectional Studies.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	Total (nº de ✓)
Sikora et al., 2019 ⁹⁴	✓	X	X	X	X	X	✓	X	2/8

Respostas aos critérios: ✓ : Sim; X= Não; ? : Não claro; NA: Não aplicável

- Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos?
- Os sujeitos do estudo e contexto foram descritos em detalhe?
- A exposição foi avaliada de maneira válida e confiável?
- Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para avaliar a condição?
- Os fatores de confusão foram identificados?
- As estratégias para lidar com fatores de confusão foram descritas?
- Os desfechos foram avaliados de maneira válida e confiável?
- A análise estatística utilizada foi apropriada?

Fonte: Elaboração própria.

5.3.4. Avaliação da qualidade da evidência

Foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos função neurológica e qualidade de vida. A qualidade da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos avaliados. A avaliação completa é apresentada na Tabela 20.

Tabela 20: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para os desfechos primários de eficácia.

Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Função neurológica (avaliado com mNIS+7_{ionis})							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ³	não grave ^{4,5}	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença entre os grupos (66 semanas de seguimento): -19,7 pontos (IC 95% -26,4 a -13,0; p<0,001) Extensão (2 anos de seguimento): - Pacientes inicialmente alocados no grupo placebo que passaram a receber inotersena: +5,08 pontos - Pacientes inicialmente alocados no grupo inotersena que continuaram a receber inotersena: +11,18
Qualidade de vida (avaliado com Norfolk QoL-DN)							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ³	não grave ^{4,5}	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença entre os grupos (66 semanas de seguimento): -11,7 pontos (IC 95% -18,3 a -5,1; p<0,001) Extensão (2 anos de seguimento): - Pacientes inicialmente alocados no grupo placebo que passaram a receber inotersena: +2,26 pontos - Pacientes inicialmente alocados no grupo inotersena que continuaram a receber inotersena: +5,22
Eventos adversos							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ⁶	não grave ^{4,5}	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	91% dos eventos adversos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados. Glomerulonefrite (3 pacientes, 2%) e trombocitopenia (2 pacientes, 2%) foram os principais eventos adversos graves relacionados ao tratamento; ambos foram manejados e controlados com o monitoramento dos pacientes. Um paciente no grupo inotersena foi a óbito por hemorragia intracranial associada com trombocitopenia grau 4.

¹ Ensaio clínico randomizado (NEURO-TTR), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Baixo risco de viés em todos os domínios de acordo com RoB 2.0. ² Estudo único; dados de extensão consistentes e consistência em relação aos dois desfechos avaliados. Dados consistentes também entre pacientes com e sem tratamento prévio com diflunisal ou tafamidis ³ Mix adequado de pacientes para a incorporação proposta: 67% apresentavam doença em estágio 1; 33% no estágio 2. Além disso, 58% haviam recebido tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal. ⁴ Apesar do tamanho de amostra ser de 172 pacientes, esse tamanho é relativamente grande para doenças raras e, em ambos os desfechos, houve grande melhora clínica e alta significância estatística em relação ao placebo. Optado por não reduzir nível de evidência para esse domínio. ⁵ Dados consistentes no período de extensão. O ensaio clínico não controlado de Benson et al. identificou achados semelhantes - diminuição na contagem plaquetária de aproximadamente 7,2% em relação à linha de base; não foram reportados casos de hemorragia grave. Fonte: Elaboração própria.

5.4. Evidência suplementar sobre a segurança de inotersena

Abaixo, seguem publicações adicionais consistindo em análises *post-hoc* combinando dados de diferentes estudos. Esses estudos não foram incluídos na revisão por não satisfazerem os critérios de inclusão; entretanto, apresentam dados importantes sobre a segurança de TEGSEDI® (inotersena) e possuem papel complementar à evidência já descrita.

Dasgupta e colaboradores, em resumo de congresso, reportam dados de segurança do tratamento com inotersena.¹⁰³ Os pacientes incluídos nessa publicação eram provenientes do período de extensão do estudo NEURO-TTR e também de outro estudo, braço único, financiado pelo fabricante. O monitoramento da segurança do tratamento incluiu verificação de contagem plaquetária semanalmente e de creatinina sérica a cada 2-3 semanas. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo trombocitopenia e glomerulonefrite não variou entre pacientes com ou sem cardiomiopatia. Como reportado anteriormente, no estudo NEURO-TTR, três pacientes tratados com TEGSEDI® (inotersena) reportaram trombocitopenia de grau 4; um desses pacientes apresentava cardiomiopatia.¹ Glomerulonefrite aguda foi também reportada em três pacientes, todos com a mutação Val30Met e nenhum com cardiomiopatia.¹ Todos esses eventos ocorreram durante as primeiras 66 semanas do estudo NEURO-TTR; nenhum evento de trombocitopenia grau 4 ou glomerulonefrite aguda foi reportado durante a extensão do estudo NEURO-TTR ou no outro estudo aqui analisado. Os autores concluem que o risco de trombocitopenia grau 4 e glomerulonefrite aguda não aumenta com o aumento da duração da exposição ou com a presença de cardiomiopatia.

Gertz e colaboradores, também em resumo de congresso, reportaram desfechos de segurança em pacientes recebendo TEGSEDI® (inotersena) sob regime de monitoramento para trombocitopenia, incluindo pacientes em cenário de estudos clínicos e também em mundo real.¹⁰⁴ Pacientes com PAF-TTR que receberam TEGSEDI® (inotersena) por meio dos estudos NEURO-TTR e sua extensão, do programa de acesso expandido dos EUA, do programa francês de uso compassivo e de um ensaio patrocinado por investigadores foram avaliados de 6 de julho de 2018 e 5 de janeiro de 2019. Além disso, os dados da *US Risk Evaluation and Mitigation Strategy* foram avaliados de 8 de outubro de 2018 a 6 de agosto

de 2019. Até 5 de janeiro de 2019, 267 pacientes receberam TEGSEDI® (inotersena) nos estudos clínicos, sendo 122 no ECR NEURO-TTR (n = 112), 135 na sua extensão, 66 no programa de acesso expandido americano, 2 no programa francês de uso compassivo e 36 em ensaio patrocinado pelo investigador. Também foram avaliados dados de aproximadamente 3 pacientes-ano em uso de TEGSEDI® (inotersena) no período pós-comercialização. Desde a implementação do monitoramento da contagem plaquetária de pacientes em uso de inotersena, nenhum caso de trombocitopenia de grau 4 ou sangramento grave foi relatado. Os autores concluíram que, com o monitoramento de segurança aprimorado, os eventos de trombocitopenia de grau 4 ou sangramento grave com trombocitopenia foram mitigados com sucesso em todos os estudos clínicos e programas de tratamento atuais.

5.5. Considerações sobre a síntese de evidências

A presente revisão sistemática incluiu quatro estudos reportados em 16 publicações que avaliaram a eficácia e segurança de TEGSEDI® (inotersena) no tratamento de pacientes com PAF-TTR. Os estudos avaliavam pacientes com estágio 1 e 2 de PAF-TTR, mostrando efetividade consistente para ambos os estágios da doença.

TEGSEDI® (Inotersena) é uma terapêutica que tem como alvo a fisiopatologia subjacente da PAF-TTR, oferecendo aos pacientes uma opção de tratamento conveniente, administrada por via subcutânea uma vez por semana facilitando a vida diária. O estudo pivotal NEURO-TTR é a principal fonte de evidência sobre a efetividade de inotersena; esse ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo apresentou baixo risco de viés de acordo com a avaliação com a ferramenta RoB 2.0. A melhora na qualidade de vida e progressão da neuropatia foram observadas no estudo NEURO-TTR e na sua extensão. Os pacientes também apresentaram boa tolerabilidade ao medicamento. Eventos adversos potencialmente associados ao tratamento incluem trombocitopenia e glomerulonefrite; a incidência desses eventos foi controlada com o monitoramento dos pacientes. Ademais, TEGSEDI® (inotersena) também foi avaliado em pacientes com cardiomiopatia e PAF-TTR, sendo seguro e eficaz na inibição da progressão da cardiomiopatia; em alguns casos,

reduzindo a carga amiloide.^{92,93} Esse fator confere benefício adicional aos pacientes com PAF-TTR, uma vez que parcela importante possui ou desenvolverá cardiomiopatia.

É importante ressaltar que foram incluídos estudos de diferentes delineamentos, não apenas ECR. Apesar de ser amplamente conhecido que esse delineamento é o padrão-ouro para avaliar a efetividade de intervenções terapêuticas, sabe-se também que o desenvolvimento de ECR é desafiador no contexto de doenças raras crônico-degenerativas, por motivos como: dificuldades de recrutamento, ligadas à baixa prevalência, que implicam na perda relativa do poder do estudo em detectar diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos avaliados e necessidade de identificar desfechos que tenham correlação preditiva com a evolução da doença e que possam ser monitorados de forma objetiva, precisa e, se possível, viável tanto para os pacientes como para os pesquisadores.

Esta revisão tem vários pontos fortes. A pesquisa abrangeu várias bases de dados, não foram incluídos filtros de delineamento de estudo ou restrições de data e idioma de publicação, tornando improvável que qualquer estudo relevante não fosse identificado. Além disso, usamos as ferramentas atuais para avaliação de risco de viés, como RoB 2.0, e foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE para tornar os resultados ainda mais transparentes. Importante salientar que as métricas consideradas, em sua maioria, integram o conjunto de indicadores para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose, como o NIS, escala Norfolk e estágios de Coutinho.⁵⁴

As principais limitações dessa revisão estão relacionadas ao caráter raro da doença - baixo número de estudos clínicos identificados, com poucos pacientes, restrição de desfechos avaliados e escassez de dados de longo tempo de seguimento. Nesse sentido, não foi possível realizar síntese quantitativa de dados (metanálise). Contudo, o volume de informação e sua consistência é bastante superior ao observado em relação ao tafamidis, único medicamento atualmente disponível no SUS para o tratamento de PAF-TTR, que apesar de mais de 10 anos de estudos, ainda apresenta resultados inconsistentes.

6. REVISÕES SISTEMÁTICAS IDENTIFICADAS NA LITERATURA

6.1. Objetivos

O objetivo foi identificar revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do uso de TEGSEDI® (inotersena) no tratamento de pacientes com PAF-TTR. Dessa maneira, é possível contrastar os resultados de outras revisões sistemáticas publicadas na literatura com os resultados da revisão sistemática conduzida nesse relatório.

6.2. Metodologia

Para identificar revisões sistemáticas de interesse, foi realizada busca na base de dados MEDLINE (via PubMed) no dia 17 de setembro de 2021. A estratégia de busca foi construída com termos referentes ao tratamento de interesse e filtro para revisão sistemática ou metanálise (Tabela 21).

Tabela 21: Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de inotersena.

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") AND (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH] OR "Meta-Analyses, Network" OR "Meta-Analysis, Network" OR "Network Meta Analysis" OR "Network Meta-Analyses" OR "Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis" OR "Multiple Treatment Comparison Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analysis" OR "Meta-Analyses, Mixed Treatment" OR "Meta-Analysis, Mixed Treatment" OR "Mixed Treatment Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analyses" OR "mixed treatment comparison"))

Fonte: elaboração própria.

6.2.1. Seleção e descrição dos estudos

Os artigos identificados através da busca na base de dados foram avaliados primeiramente através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. O processo de seleção de estudos foi conduzido por dois revisores independentes.

Os critérios de elegibilidade foram: revisões sistemáticas, com ou sem metanálise; avaliando a eficácia e segurança do uso de TEGSEDI® (inotersena) no tratamento de pacientes com PAF-TTR; publicados em inglês, português ou espanhol, no formato de artigo completo ou resumo de congresso.

Os estudos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Essa descrição foi feita por um revisor e conferida por um segundo revisor de maneira independente.

6.2.2. Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2.¹⁰⁵ A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por um revisor e conferida por um segundo revisor de maneira independente.

6.3. Resultados

6.3.1. Seleção e inclusão dos estudos

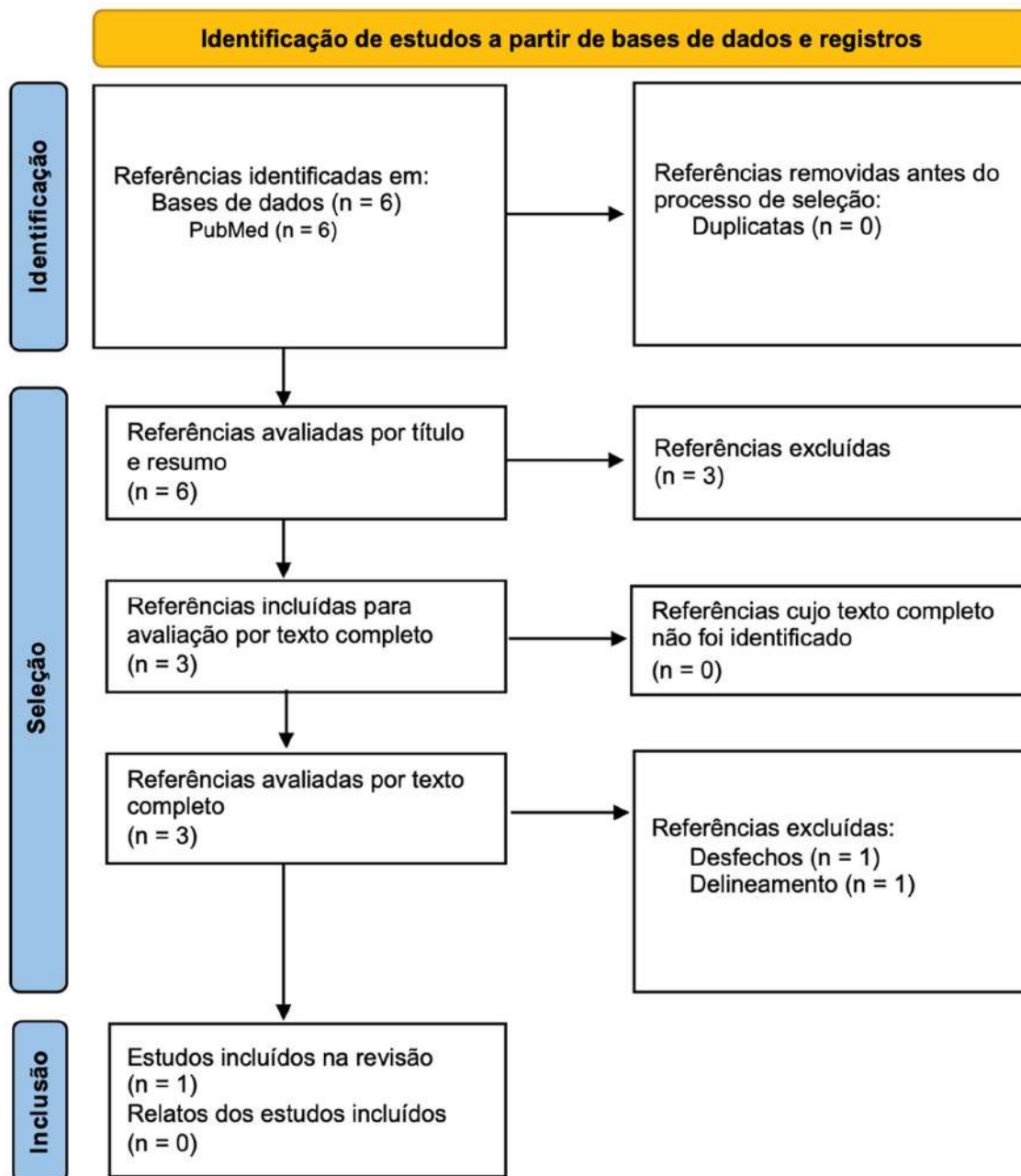
A Figura 22 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas seis referências únicas, das quais três foram selecionadas para a avaliação do texto completo; um estudo foi excluído por desfecho,¹⁰⁶ um estudo foi excluído por delineamento¹⁰⁷ e um estudo foi incluído na revisão (Tabela 22).¹⁰⁸

Tabela 22. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano
Magrinelli et al.,	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2020 ¹⁰⁸

Fonte: elaboração própria.

Figura 22: Fluxograma de inclusão de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de inotersena.



Fonte: elaboração própria.

6.3.2. Descrição sumária dos estudos incluídos

6.3.2.1. Magrinelli et al., 2020

Magrinelli e colaboradores realizaram revisão sistemática com objetivo de avaliar e comparar a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade dos agentes farmacológicos modificadores no tratamento de pacientes com PAF-TTR.¹⁰⁸

As buscas foram realizadas nas bases de dados *Cochrane Neuromuscular Specialised Register*, *Cochrane CENTRAL*, *Embase* e *MEDLINE* para estudos publicados até novembro de 2019. Foram incluídos ECR ou estudos quasi-randomizados que compararam a eficácia e segurança de agentes farmacológicos modificadores da doença no tratamento de pacientes com PAF-TTR a placebo ou a outros agentes modificadores da doença. Os desfechos avaliados foram incapacidade devido à progressão da PAF-TTR, gravidade da neuropatia periférica, mudança no índice de massa corporal, qualidade de vida, gravidade da depressão, mortalidade e eventos adversos.

Foram incluídos quatro estudos na análise quantitativa com um total de 655 participantes. Entre os estudos incluídos, um estudo investigou tafamidis, um estudo diflunisal, um estudo patisirana e um estudo inotersena, todos em comparação ao placebo.^{1,109–111}

Em relação a inotersena, foi incluído o ECR NEURO-TTR, reportado por Benson e colaboradores.¹ Para o desfecho mNIS+7, a diferença entre inotersena e placebo foi -19,73 pontos (IC 95% -26,5 a -12,96; $p < 0,001$) e a certeza da evidência foi classificada como moderada, penalizada por imprecisão grave devido ao pequeno número de pacientes incluídos. Para o desfecho IMC modificado, não houve diferença entre os grupos (DM 11,89 kg/mg²/L, IC 95% -17,29 a 41,07; $p = 0,43$), e a certeza da evidência foi também classificada como moderada pelas mesmas justificativas. Para o desfecho qualidade de vida, avaliado pelo Norfolk QOL-DN houve uma diferença média entre os grupos de -10,85 pontos (IC 95% -17,25 a -4,45; $p < 0,001$), favorecendo inotersena; a qualidade da evidência foi classificada como baixa devido a imprecisão (por pequeno número de pacientes incluídos) e por evidência indireta, visto que o mecanismo pelo qual o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) afeta a qualidade de vida não é direto. Cinco mortes ocorreram na população

por intenção de tratar, todas no grupo inotersena (5/112, 4,5%), com um RR de 5,94 (IC 95% 0,33 a 105,60; $p = 0,22$); um óbito foi possivelmente relacionado ao tratamento, enquanto os outros quatro foram possivelmente relacionados à progressão da doença. A certeza de evidência para esse desfecho foi considerada baixa por imprecisão muito grave, considerando o pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança. Ainda, não houve diferença entre os grupos em relação ao número de participantes que tiveram pelo menos um evento adverso (RR 0,99; IC 95% 0,96 a 1,03; $p = 0,75$), número de participantes que tiveram eventos adversos leves (RR 0,99; IC 95% 0,95 a 1,02; $p = 0,44$) e número de participantes que tiveram pelo menos um evento adverso grave (RR 1,48; IC 95% 0,85 a 2,57; $p = 0,16$; certeza da evidência baixa devido a imprecisão muito grave por pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança). Por fim, descontinuações do tratamento devido a eventos adversos ocorreram em 16 (14,3%) participantes tratados com TEGSEDI® (inotersena) e 1 tratado com placebo, com um RR de 8,57 (IC 95% 1,16 a 63,07; $p = 0,035$; certeza da evidência baixa devido a imprecisão muito grave por pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança), sugerindo que TEGSEDI® (inotersena) pode aumentar o número de desistências devido a eventos adversos.

Os autores concluíram que TEGSEDI® (inotersena) é benéfica no tratamento de pacientes com PAF-TTR. Quanto aos dados de segurança, a ocorrência de eventos adversos graves, incluindo glomerulonefrite e hemorragia trombocitopênica intracraniana com TEGSEDI® (inotersena) destaca a necessidade de um monitoramento próximo do perfil renal e da contagem de plaquetas em pessoas que tomam este medicamento.

6.3.3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A revisão sistemática descrita foi avaliada de acordo com o instrumento AMSTAR-2¹⁰⁵ e está apresentada na Tabela 23.

Tabela 23: Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta AMSTAR-2.

Questões (AMSTAR)	Magrinelli et al., 2020 ¹⁰⁸
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Sim
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Sim
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Sim
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Sim
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Sim
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Sim
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Sim
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Sim
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Sim
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Sim
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	NA
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	NA
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Sim
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Sim
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NA
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Sim

Obs: questões não traduzidas. O AMSTAR-2 não possui tradução para o português, sendo optado por manter as questões no formato original.

NA: não aplicável.

Fonte: elaboração própria.

6.4. Considerações adicionais

A busca identificou apenas uma revisão sistemática, a qual incluiu apenas o NEURO-TTR na avaliação da inotersena, já descrito em detalhes anteriormente. A revisão sistemática identificada apresentou resultados semelhantes à nossa revisão uma vez que foi baseada no mesmo estudo principal. Contudo, nossa abordagem mais ampla permitiu a inclusão de estudos não randomizados, que se mostram importantes no cenário de doenças raras. Esses estudos, geralmente com maior tempo de seguimento ou realizado em

contexto de mundo real, permite avaliar a consistência dos resultados achados nos estudos de intervenção.

A revisão possui adequada qualidade metodológica conforme AMSTAR-2. Contudo a avaliação da qualidade da evidência, que é condicionada ao julgamento dos pesquisadores, é passível de discordância. A revisão conduzida por Magrinelli e colaboradores penalizou por imprecisão (devido ao pequeno tamanho da amostra), contudo entendemos que a amostra de 172 pacientes é relativamente grande para doenças raras, em especial para desfechos contínuos, e, em ambos os desfechos, houve grande melhora clínica e alta significância estatística em relação ao placebo; ademais, os resultados dos estudos não randomizados estão em linha com o observado no estudo NEURO-TTR. Para qualidade de vida também houve penalização por evidência indireta justificando que os mecanismos pelos quais a intervenção afetaria a qualidade de vida não são diretos; o entendimento é que a qualidade de vida é decorrente de melhoras relacionadas ao controle da doença, com o instrumento aplicado adequadamente captando a qualidade de vida relacionada à condição em estudo, assim, não penalizaríamos por esse domínio. Sobre esse aspecto, houve melhora importante na qualidade de vida, avaliada pela Norfolk Quality of Life Scale, que é uma escala específica para neuropatia, além de menor progressão para estágios mais avançados da doença, que representa menor funcionalidade e maior dependência.

Por fim, entendemos que a síntese de evidências apresentada na seção 5 do presente dossiê é mais abrangente, dando maior conjunto de informação para subsidiar o processo de tomada de decisão.

7. AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.1. Questão de Pesquisa

Para a presente avaliação, a questão de pesquisa foi definida como: “Qual é a custo-efetividade do inotersena, comparado aos cuidados usuais, em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR), não atendidos pelo tafamidis?”, onde temos os componentes descritos na Tabela 24.

Tabela 24: Componentes da questão de pesquisa.

População	Pacientes com PAF-TTR, não atendidos pelo tafamidis, incluindo pacientes com estágio 1 da doença não respondedores (após progressão) ou pacientes e/ou estágio 2 da doença
Intervenção	Inotersena
Comparação	Cuidados usuais (sem tratamento específico)
Desfechos	– Razão de custo-utilidade incremental (RCUI), em reais/anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI), em reais/anos de vida ganho (AVG)
Modelo	Markov, avaliando custo-utilidade (AVAQ) e custo-efetividade (AVG)

AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade; AVG: anos de vida ganho; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: elaboração própria.

7.2. Metodologia

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (Sistema Único de Saúde [SUS] – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil.¹¹²

Na escolha da estrutura e das definições do modelo foi levada em consideração outras incorporações semelhantes no SUS, além de relatórios de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) sobre o uso ou a incorporação do inotersena.

Em relação ao histórico de incorporação de intervenções para PAF-TTR no SUS, identificamos apenas o relatório de recomendação da CONITEC número 339, “Tafamidis

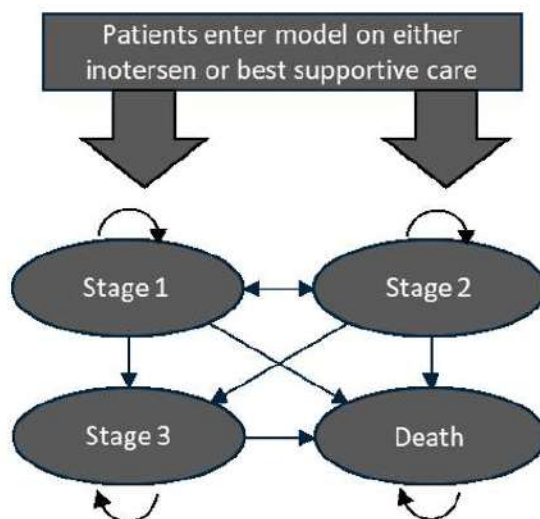
meqlumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina”, de janeiro de 2018.⁸¹ Nesse relatório está descrito nas páginas 18 e 19:

Foi submetido um modelo de Markov com ciclos semestrais cujos estados de saúde se baseiam no estadiamento da PAF-TTR pela gravidade da doença e o estado absorptivo de morte. A escolha pela análise de microssimulação foi justificada porque as probabilidades de transição pós-transplante seriam distintas das probabilidades de transição pré-transplantes, deduzindo-se, portanto, a necessidade de “memória” sobre a passagem por esse estado. No entanto, como todos os pacientes que recebem transplante devem apresentar igual evolução, não fica claro por que ele não seria modelado como outro estado de Markov, a partir do qual só haveria progressão para morte. Todos os pacientes do estado pós transplante poderiam receber a mesma utilidade e custo semestral. [...] A principal crítica aos métodos adotados para modelagem é a dificuldade de avaliação da validade do modelo; novamente um modelo de Markov que simulasse uma coorte genérica de pacientes em estágio 1 e utilizasse probabilidades de progressão para os demais estados seria mais compreensível. Contribui para a dificuldade de avaliação a ausência de resultados sobre progressão média dos pacientes e de comparações desses resultados com dados da literatura.

Adicionalmente identificamos três modelos de agências internacionais de ATS em relação a avaliação do inotersena.

Os modelos do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) apresentam a mesma estrutura, consistindo de três estágios transicionais referentes à doença, e morte como estado absorptivo, conforme apresentado na Figura 23.^{113,114} Nesses modelos o caso-base consiste em pacientes com as características do estudo NEURO-TTR (idade 59 anos, 69% homens, 67% estágio 1 e 33% estágio 2). Os ciclos consistiam em períodos de tempo de 4 semanas, e o horizonte temporal era de 41 anos, aplicando censura no modelo ao paciente atingir 100 anos.

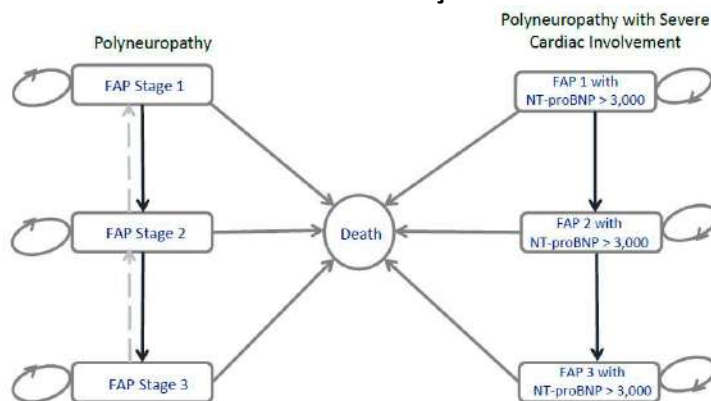
Figura 23: Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do NICE e do CADTH.



Fonte: National Institute for Health and Care Excellence, 2018, p. 101.²

O ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*),¹¹⁵ dos Estados Unidos, utilizou modelo semelhante, porém considerando também estados transicionais adicionais para pacientes com PAF-TTR na presença de cardiopatia grave (definida como NT-ProBNP > 3000), conforme apresentado na Figura 24. Nesse modelo, o caso-base também representou as características da população do estudo NEURO-TTR, acrescentando a proporção de 14,2% da população possuir cardiopatia grave. Os ciclos eram mensais, e o mesmo possuía horizonte temporal de duração de toda a vida.

Figura 24: Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do ICER.



Fonte: Institute for Clinical and Economic Review, 2018, p. 43.¹¹⁵

7.2.1. Definição da população em estudo

A população de interesse foi de adultos com PAF-TTR. O caso base foi definido conforme considerando a linha de base da população brasileira do estudo *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS), correspondente a idade ao início dos sintomas de 32,5 anos e 52,5% de homens.¹¹⁶

Em relação a proporção de pacientes em cada um dos estágios, estima-se através do estudo THAOS, no qual cerca de 71% dos pacientes estariam no estágio 1, 19% no estágio 2 e 10% no estágio 3.¹¹⁶

Consideramos que dos 71% dos pacientes, 20% seriam não respondedores ao Tafamidis, enquanto 80% permaneceria em uso do mesmo, conforme dados de vida real de descontinuação do medicamento para o ano de 2020 no SUS (anexo 3 – a ser fornecido pela PTC com memória de cálculo). Assim, da totalidade de pacientes esperados, 56,8% ($0,71 \times 0,8$) consistiria em pacientes em estágio 1 elegíveis ao tafamidis, 14,2% ($0,71 \times 0,2$) em pacientes em estágio 1 não atendidos (inelegíveis) ao tafamidis, sendo candidatos a inotersena. Considerando que os pacientes no estágio 2 (19%) são candidatos à inotersena, 33,2% ($19\% + 14,2\%$) da população total de pacientes com PAF-TTR seriam candidatos ao medicamento, destes, 42,8% ($0,142/0,332$) pertencentes ao estágio 1 e 57,2% ($0,19/0,332$) ao estágio 2 (Tabela 25).

Tabela 25: Proportação de pacientes de acordo com o estágio da doença.

Totalidade de pacientes		Candidatos à inotersena
Estágio 1: 71%	Estágio 1: elegível a tafamidis: 57,8%	---
	Estágio 1: não atendidos pelo tafamidis: 14,2%	Estágio 1 (não atendidos pelo tafamidis): 42,8%
Estágio 2: 19%	Estágio 2: 19%	Estágio 2: 57,2%
Estágio 3: 10%	Estágio 3: 10%	---

Fonte: Elaboração própria

7.2.2. Intervenção proposta no modelo

A intervenção de interesse foi inotersena, na dose fixa recomendada de 284mg, administrada a cada uma semana por injeção subcutânea (domiciliarmente), para pacientes com PAF-TTR estágios 1 ou 2.

7.2.3. Comparadores

Na construção do modelo, considerou-se como comparador, o melhor tratamento de suporte disponível, uma vez que não há um tratamento específico, sendo realizado apenas os cuidados usuais da doença. Reconhecemos a importância dos componentes adjuvantes ofertado pelo SUS, como consultas especializadas, fisioterapia e a disponibilização de dispositivos para facilitar locomoção, quando necessário, (cadeira de rodas, andadores), devendo esse tipo de cuidado ser ofertado também ao grupo intervenção; contudo entendemos que essas ações não possuem efeito na modificação da história natural da doença.

7.2.4. Descrição da estrutura do modelo

O modelo desenvolvido é um modelo de transição de estados de Markov. Todas as análises foram realizadas em Treeage, versão 2020.

O modelo pressupõe que, uma vez atingido o estágio 3, o TEGSEDI® (inotersena) é descontinuada. Apesar do pressuposto que ainda deve haver benefício nessa população, a interrupção está em linha com a recomendação em bula e com o modelo proposto na avaliação do CADTH e do NICE. Da mesma forma, consideramos que o paciente pode regredir do estágio 2 ao estágio 1, contudo não pode regredir do estágio 3 para estágios anteriores.

O modelo inclui quatro estados de saúde:

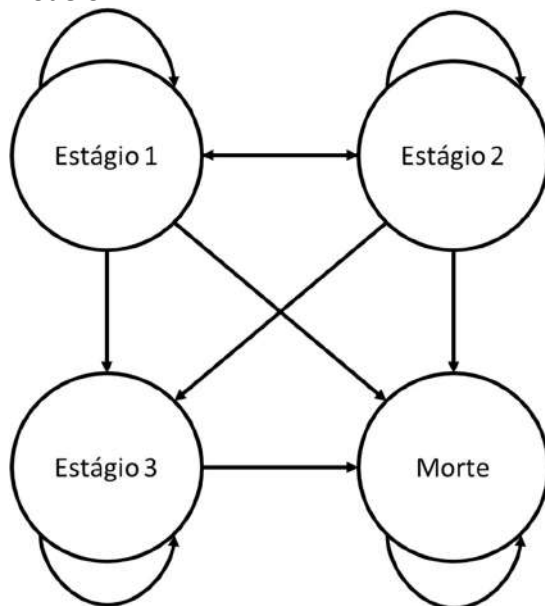
- Estágio 1: pacientes sem necessidade de auxílio para deambulação. O paciente pode estar nesse estágio no tratamento de suporte, em tratamento com TEGSEDI® (inotersena), ou com tratamento com TEGSEDI® (inotersena) descontinuado.

- 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 TEGSEDI® (inotersena) descontinuado.
- Estágio 3: pacientes não deambulantes. O paciente pode estar nesse estágio no tratamento de suporte ou com tratamento com TEGSEDI® (inotersena) descontinuado, uma vez que o modelo não assume tratamento no estágio 3.
- Morte: proporção de pacientes que morreram a qualquer ponto do tempo.

Em linha com o modelo original do NICE, consideramos ciclos do modelo a cada quatro semanas. Uma vez que o custo da medicação é alto, ciclos de menor duração são mais adequados para a estimativa de custos, além disso, exames como plaquetas são solicitados a cada duas semanas para o paciente em uso da terapia.

Utilizamos correção para metade de ciclo (*half-cycle correction*), apesar dos ciclos serem curtos e seu impacto ser pequeno. A taxa de desconto aplicada foi de 5%, conforme diretrizes do Ministério da Saúde. Assumimos morte de todos os participantes ao atingir a idade de 100 anos. Na Tabela 26 resumimos as principais características do modelo. A representação gráfica do modelo está apresentada na Figura 25. Na Figura 26 e na Figura 27 é apresentada a estrutura do modelo conforme programação em TreeAge.

Figura 25: Estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

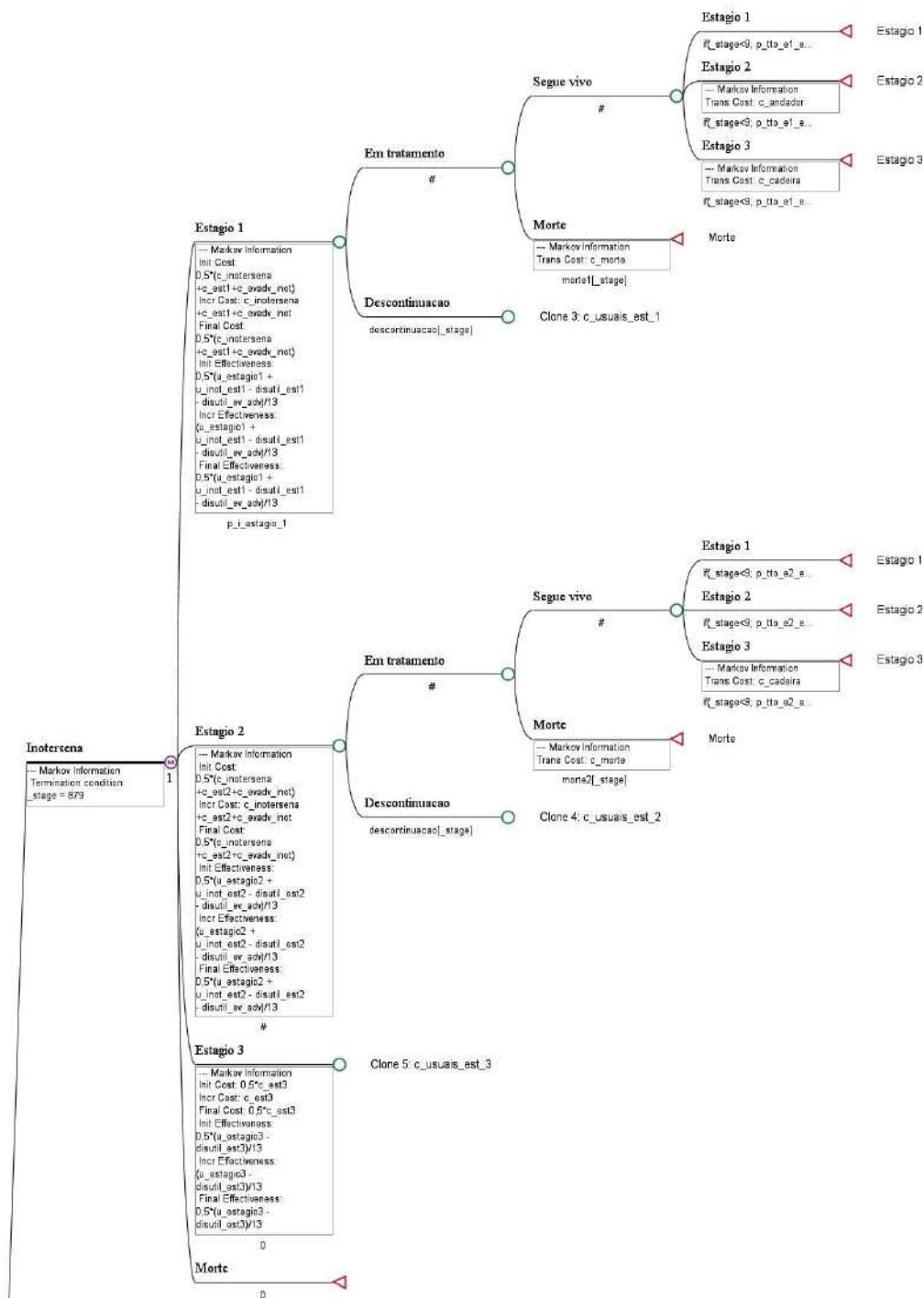
Tabela 26: Resumo das definições utilizadas no modelo.

Característica	Definição	Considerações / análises de sensibilidade
Tipo de avaliação econômica	Modelo de Markov para análise de custo-utilidade e custo-efetividade	Custo-utilidade para o desfecho principal (R\$/AVAQ) Utilizada correção para meio de ciclo
População	Adultos com PAF-TTR Caso base: adulto, 32,5 anos, 34,5% no estágio 1 e 65,5% no estágio 2.	População de acordo com a linha de base da população brasileira do estudo THAOS, correspondente a idade ao início dos sintomas de 32,5 anos e 52,5% homens.
Intervenção	TEGSEDI® (Inotersena) 284mg, administrada a cada 1 semana por injeção subcutânea	--
Comparadores	Cuidado usual	--
Cálculo das estimativas	Modelo realizado em Treeage pro 2020	--
Parâmetros considerados no modelo	Custos da intervenção, custos do acompanhamento da doença, probabilidades de transição no modelo, utilidade dos estados transicionais e disutilidade do cuidador.	Análise de sensibilidade desconsiderando a disutilidade do cuidador.
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (100 anos)	Em linha com o modelo do NICE. Todos os pacientes considerados mortos para o modelo aos 100 anos (horizonte de 67,5 anos frente ao caso base)
Duração do ciclo	4 semanas	Em linha com o modelo do NICE. Uma vez que o custo da medicação é alto, ciclos de menor duração são mais adequados para a estimativa de custos.
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde (pagador)	--
Taxa de desconto	5%	Em linha com as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.
Resultados	R\$/AVAQ (anos de vida ajustados à qualidade de vida)	Análise complementar em R\$/AVG (anos de vida ganhos)
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada e probabilística	Parâmetros de custo (exceto custo da intervenção), considerando incremento e redução de 50%. Variabilidade esperada de 10% nos valores de utilidade e de efetividade.

AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade; AVG: anos de vida ganho; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina; THAOS: *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*.

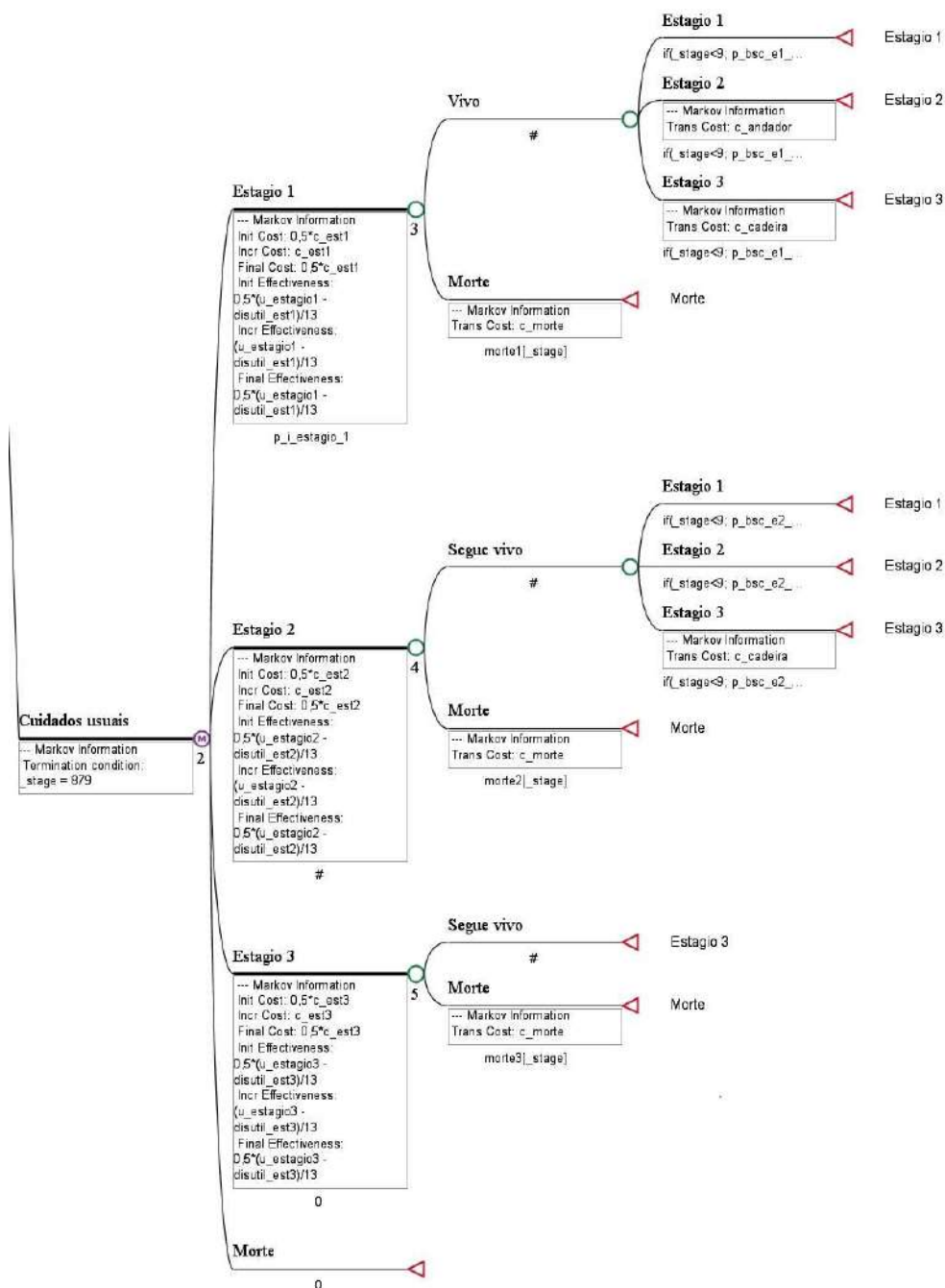
Fonte: Elaboração própria.

Figura 26: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: inotersena).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 27: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: cuidados usuais).



Fonte: Elaboração própria.

7.2.5. Parâmetros do Modelo

7.2.5.1. Parâmetros demográficos

Para o caso base foram considerados os parâmetros demográficos dos pacientes observados no estudo THAOS (Tabela 27).

Tabela 27: Parâmetros demográficos do modelo.

Item	Descrição	Caso Base	Observações
Idade ao início do tratamento	Idade considerada para o caso base (início do modelo)	32,5 anos	32,5 anos, de acordo com idade média da população brasileira no estudo THAOS. ¹¹⁶
Sexo	Proporção de homens e de mulheres no caso base	50% de homens e de mulheres	Não se espera diferença importante entre sexo uma vez que não à relação com o cromossoma X e a evolução nessas populações tende a ser semelhante. Proporção de acordo com o estudo THAOS (52,5% homens)
Fase da doença ao diagnóstico	Estado transicional no qual os pacientes iniciam no modelo.	Probabilidade de 42,8% de iniciar no estágio 1 e de 57,2% de iniciar no estágio 2	De acordo com proporção estimada a partir do estudo THAOS. ¹¹⁶ Análise independente para entrantes na fase 1 e na fase 2.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.5.2. Taxa de mortalidade

Não há dados brasileiros sobre mortalidade em pacientes com PAF-TTR , portanto, seguimos o mesmo padrão solicitado pelo comitê de avaliação do NICE, que sugeriram a utilização da tábua de mortalidade para a população geral, aplicando *hazard ratios* de 2,01 para o estágio 1, de 2,42 para o estágio 2 e de 9,53 para o estágio 3.¹¹⁷ Esses padrões foram baseados no estudo de Suhr et al.¹¹⁸ A mortalidade da população geral foi baseada na tábua de mortalidade do IBGE de 2020. Uma vez que os dados do IBGE não compreendem taxas de mortalidade ano a ano para idade igual ou superior a 80 anos, foi feita extrapolação da taxa de mortalidade. As estimativas de mortalidade foram ajustadas para representar um ciclo de 4 semanas, e são apresentadas separadamente, para homens e para mulheres, na Tabela 28.

Tabela 28: Mortalidade anual e por ciclo (4 semanas), de acordo com idade e estágio da doença.

Idade	Mortalidade (cico de 4 semanas)				Mortalidade (anual)			
	P. geral	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	P. geral	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
32	0,012%	0,025%	0,030%	0,118%	0,161%	0,324%	0,390%	1,527%
33	0,013%	0,026%	0,031%	0,122%	0,167%	0,335%	0,403%	1,578%
34	0,013%	0,027%	0,032%	0,127%	0,173%	0,347%	0,418%	1,635%
35	0,014%	0,028%	0,034%	0,132%	0,180%	0,361%	0,435%	1,702%
36	0,014%	0,029%	0,035%	0,138%	0,188%	0,378%	0,455%	1,780%
37	0,015%	0,031%	0,037%	0,145%	0,198%	0,397%	0,478%	1,868%
38	0,016%	0,032%	0,039%	0,153%	0,208%	0,418%	0,503%	1,968%
39	0,017%	0,034%	0,041%	0,162%	0,220%	0,442%	0,532%	2,081%
40	0,018%	0,036%	0,044%	0,171%	0,234%	0,469%	0,564%	2,206%
41	0,019%	0,038%	0,046%	0,183%	0,249%	0,499%	0,601%	2,347%
42	0,020%	0,041%	0,050%	0,195%	0,266%	0,534%	0,643%	2,509%
43	0,022%	0,044%	0,053%	0,210%	0,286%	0,574%	0,691%	2,696%
44	0,024%	0,048%	0,058%	0,227%	0,309%	0,620%	0,746%	2,906%
45	0,026%	0,052%	0,062%	0,245%	0,333%	0,669%	0,805%	3,136%
46	0,028%	0,056%	0,067%	0,264%	0,360%	0,722%	0,869%	3,382%
47	0,030%	0,060%	0,072%	0,285%	0,388%	0,779%	0,938%	3,645%
48	0,032%	0,065%	0,078%	0,307%	0,419%	0,840%	1,010%	3,924%
49	0,035%	0,070%	0,084%	0,331%	0,451%	0,904%	1,088%	4,221%
50	0,037%	0,075%	0,091%	0,357%	0,486%	0,974%	1,171%	4,540%
51	0,040%	0,081%	0,098%	0,384%	0,523%	1,049%	1,262%	4,883%
52	0,043%	0,087%	0,105%	0,414%	0,563%	1,129%	1,357%	5,247%
53	0,047%	0,094%	0,113%	0,445%	0,605%	1,213%	1,459%	5,632%
54	0,050%	0,101%	0,121%	0,478%	0,650%	1,303%	1,567%	6,040%
55	0,054%	0,108%	0,131%	0,514%	0,699%	1,401%	1,684%	6,483%
56	0,058%	0,117%	0,140%	0,553%	0,752%	1,506%	1,811%	6,959%
57	0,062%	0,125%	0,151%	0,595%	0,808%	1,619%	1,946%	7,462%
58	0,067%	0,135%	0,162%	0,639%	0,868%	1,737%	2,088%	7,992%
59	0,072%	0,145%	0,174%	0,686%	0,931%	1,864%	2,240%	8,557%
60	0,077%	0,155%	0,187%	0,737%	1,001%	2,002%	2,406%	9,169%
61	0,083%	0,167%	0,201%	0,793%	1,077%	2,154%	2,588%	9,838%
62	0,090%	0,181%	0,217%	0,856%	1,161%	2,321%	2,789%	10,572%
63	0,097%	0,195%	0,235%	0,925%	1,255%	2,507%	3,012%	11,382%
64	0,105%	0,211%	0,254%	1,002%	1,358%	2,713%	3,258%	12,270%

65	0,114%	0,229%	0,275%	1,085%	1,470%	2,934%	3,523%	13,221%
66	0,123%	0,248%	0,299%	1,176%	1,592%	3,176%	3,813%	14,252%
67	0,134%	0,270%	0,325%	1,279%	1,730%	3,450%	4,140%	15,404%
68	0,146%	0,294%	0,354%	1,396%	1,887%	3,760%	4,511%	16,700%
69	0,160%	0,322%	0,388%	1,527%	2,063%	4,106%	4,925%	18,129%
70	0,175%	0,352%	0,424%	1,669%	2,253%	4,480%	5,371%	19,649%
71	0,191%	0,384%	0,463%	1,821%	2,456%	4,881%	5,849%	21,257%
72	0,209%	0,420%	0,505%	1,990%	2,680%	5,320%	6,372%	22,991%
73	0,228%	0,459%	0,552%	2,175%	2,927%	5,802%	6,947%	24,865%
74	0,250%	0,502%	0,604%	2,379%	3,196%	6,329%	7,574%	26,871%
75	0,273%	0,548%	0,660%	2,597%	3,486%	6,892%	8,243%	28,974%
76	0,297%	0,598%	0,719%	2,833%	3,797%	7,496%	8,960%	31,179%
77	0,325%	0,652%	0,785%	3,093%	4,137%	8,155%	9,742%	33,528%
78	0,355%	0,713%	0,858%	3,379%	4,512%	8,879%	10,598%	36,037%
79	0,388%	0,779%	0,938%	3,694%	4,923%	9,668%	11,530%	38,693%
80	0,418%	0,840%	1,012%	3,984%	5,301%	10,390%	12,383%	41,055%
81	0,456%	0,917%	1,104%	4,347%	5,770%	11,284%	13,436%	43,883%
82	0,498%	1,000%	1,204%	4,743%	6,280%	12,252%	14,575%	46,832%
83	0,543%	1,092%	1,315%	5,177%	6,836%	13,301%	15,805%	49,895%
84	0,593%	1,192%	1,435%	5,652%	7,441%	14,435%	17,132%	53,060%
85	0,648%	1,302%	1,567%	6,172%	8,100%	15,662%	18,564%	56,315%
86	0,707%	1,422%	1,712%	6,742%	8,816%	16,988%	20,108%	59,643%
87	0,773%	1,554%	1,871%	7,367%	9,597%	18,420%	21,769%	63,022%
88	0,845%	1,699%	2,045%	8,053%	10,446%	19,965%	23,556%	66,429%
89	0,924%	1,858%	2,236%	8,807%	11,370%	21,632%	25,476%	69,836%
90	1,011%	2,032%	2,447%	9,636%	12,376%	23,427%	27,535%	73,212%
91	1,107%	2,225%	2,679%	10,548%	13,471%	25,360%	29,740%	76,523%
92	1,212%	2,437%	2,934%	11,553%	14,663%	27,436%	32,098%	79,730%
93	1,329%	2,671%	3,215%	12,662%	15,961%	29,665%	34,615%	82,797%
94	1,457%	2,929%	3,527%	13,888%	17,373%	32,055%	37,295%	85,683%
95	1,600%	3,215%	3,871%	15,243%	18,911%	34,611%	40,143%	88,352%
96	1,757%	3,532%	4,252%	16,746%	20,584%	37,341%	43,159%	90,769%
97	1,932%	3,884%	4,676%	18,416%	22,405%	40,250%	46,346%	92,906%
98	2,127%	4,276%	5,148%	20,275%	24,388%	43,342%	49,699%	94,743%
99	2,345%	4,714%	5,675%	22,350%	26,546%	46,619%	53,213%	96,269%
100	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Adaptada de Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2018.¹¹⁹

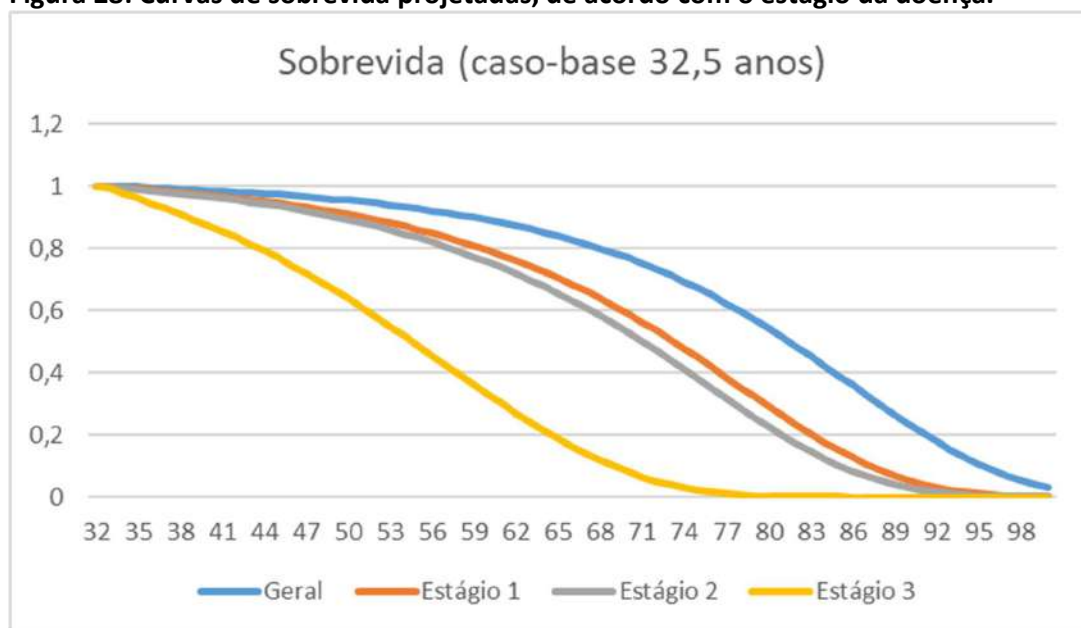
A sobrevida mediana de um indivíduo, aos 32 anos, da população geral ou com PAF-TTR de acordo com cada estágio clínico e doença estável, é apresentada na Tabela 29. As curvas de sobrevida são apresentadas na Figura 28.

Tabela 29: Sobrevida mediana em anos, de acordo com estágio da doença, para um indivíduo de 32 anos de idade.

	População Geral	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Sobrevida mediana	81	73	71	54

Fonte: Elaboração própria.

Figura 28: Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença.



Fonte: Elaboração própria.

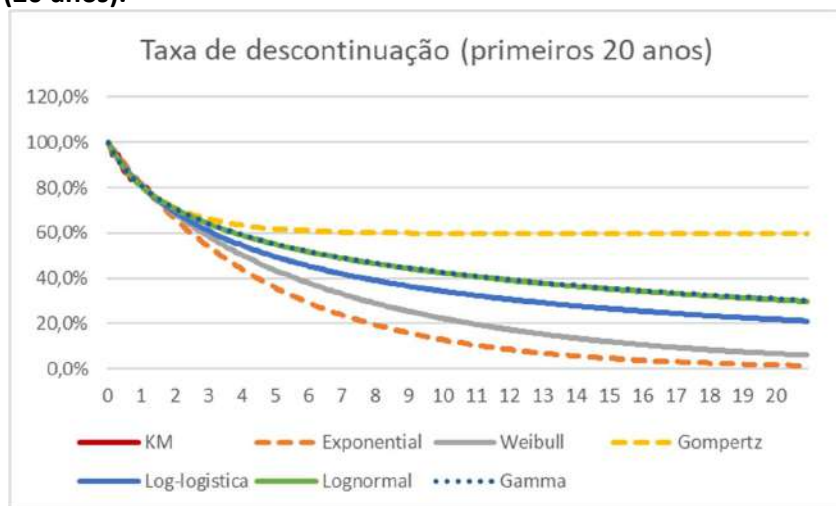
7.2.5.3. Taxa de descontinuação

A taxa de descontinuação da medicação foi estimada a partir dos dados do estudo NEURO-TTR. 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, conforme texto a seguir:

The clinical experts stated that the stopping rate in clinical practice is unknown. In the company's model, survival curves for time to discontinuation were fitted to data from the NEURO-TTR and NEURO-TTR extension studies. The committee agreed that the most reasonable extrapolation curve would allow for a persistent but decreasing rate of stopping treatment over time. Therefore, it preferred the log-logistic curve. The clinical experts agreed that they would expect only a small number of people to stop inotersen, and that the rate was likely to be higher in the first months and then decrease over time.

Assim, com base nos dados de descontinuação do NEURO-TTR, foi feita extrapolação das curvas para o horizonte de tempo do estudo e optado pelo uso da mesma extrapolação sugerida pelo NICE (log-logística). A Figura 29 apresenta as taxas de descontinuação de acordo com as diferentes extrapolações, para um horizonte de 20 anos de tratamento.

Figura 29: Curvas de extrapolação da taxa de descontinuação do TEGSEDI® (inotersena) (20 anos).



Fonte: Elaboração própria.

7.2.5.4. Parâmetros de efetividade

Para avaliação da efetividade, foram utilizados dados não publicados de progressão entre os estágios da doença na população do estudo NEURO-TTR, fornecidos pela PTC Therapeutics, sendo os mesmos dados utilizados para a estimativa das probabilidades transicionais no modelo utilizado na avaliação do NICE.

Foram calculadas as probabilidades para os intervalos de tempo de 0 a 35 semanas, e de 35 a 66 semanas, conforme disponibilidade de dados no estudo original. Para período de tempo superior a 66 semanas, foram utilizados os parâmetros observados no intervalo

entre 35 e 66 semanas, assim como no modelo utilizado pelo NICE. Na Tabela 30 e na Tabela 31 apresentamos os dados e as probabilidades de transição para pacientes em uso de TEGSEDI® (inotersena) e com cuidados usuais, respectivamente. Pacientes que descontinuem o tratamento com inotersena passam a ter probabilidades de progressão idêntica ao grupo de cuidados usuais.

Tabela 30: Progressão clínica com o uso de TEGSEDI® (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: Elaboração própria.

Tabela 31: Progressão clínica com cuidados usuais.

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: Elaboração própria.

7.2.5.5. Parâmetros de utilidade

Utilizamos uma abordagem abrangente para contabilizar a utilidade dos tratamentos. A utilidade é resultante de quatro parâmetros distintos:

- Utilidade decorrente do estágio da doença
- Utilidade decorrente da melhora sintomática dentro de um mesmo estágio
- Disutilidade decorrente do impacto na qualidade de vida do cuidador
- Disutilidade devido a eventos adversos (somente para inotersena)

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.

- Utilidade decorrente do estágio da doença:

Foi realizada busca estruturada por utilidade para PAF-TTR. Para parâmetros de utilidade foram utilizados os apresentados por Stewart et al 2017,³⁶ consistindo de 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 (Tabela 32).

Tabela 32: Valores de utilidade conforme estágio e mutação.

Estágio	Val30Met		Outras mutações	
	n	Utilidade (DP)	n	Utilidade (DP)
1	55	0,7 (0,19)	NI	0,68 (0,21)
2	15	0,44 (0,18)	NI	0,4 (0,16)
3	8	0,10 (0,2)	NI	0,05 (0,11)

DP: desvio padrão; NI: Não informado.

Fonte: Elaboração própria.

O estudo não apresenta os valores de utilidade agregados e não informa claramente o número de pacientes em cada estágio, contudo coloca como sem diferença estatística os valores de utilidade entre os diferentes grupos com mutação. Consideramos que dos 93 pacientes, 78 (84%) possuíam mutação Val30Met e 18%, com a mesma proporção em cada estágio, para agregar esses valores de utilidade, combinando suas médias e desvios padrão. Os valores de utilidade agregados por estágio, utilizados no modelo, estão apresentados na Tabela 33.

Tabela 33: Parâmetros de utilidade para o modelo.

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

Fonte: Elaboração própria.

- Utilidade decorrente da melhora sintomática dentro de um mesmo estágio:

Para esse domínio, seguimos a abordagem utilizada pelo ICER em seu relatório de avaliação de tecnologia.¹¹⁵ 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.¹²⁰ A estimativa de utilidade pode ser dada pela equação abaixo:

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

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

O racional apresentado é que, através do tratamento com inotersena, a melhora na qualidade de vida (representado pelo escore Norfolk QOL-DN) ocorre sem necessariamente haver mudança do estágio da doença. Na avaliação do ICER, estimaram 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 em nosso modelo estipulamos interrupção nesse estágio. Assim, para representar a melhora da qualidade de vida intra-estágio da doença, utilizamos a utilidade incremental com o uso de TEGSEDI® (inotersena) apresentada na Tabela 34.

Tabela 34: Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de TEGSEDI® (inotersena).

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

Fonte: Institute for Clinical and Economic Review, 2018.¹¹⁵

- Disutilidade devido a eventos adversos (somente para TEGSEDI® (inotersena)):

Consideramos que os eventos adversos decorrentes do uso de TEGSEDI® (inotersena) poderiam ter impacto negativo na qualidade de vida. De forma a representar esse impacto, replicamos os mesmos parâmetros utilizados na avaliação do NICE.¹¹⁷ Para cada um dos eventos adversos, multiplicamos a disutilidade estimada pelo período de

tempo que impactaria na qualidade de vida para definir a disutilidade relativa a cada evento. Após, multiplicamos essa disutilidade pela incidência relativa do evento. Então, somamos todas as disutilidades de forma a identificar o impacto médio na qualidade de vida em cada paciente por ciclo.

O impacto é de uma disutilidade de -0,0001830 por ciclo, equivalente a -0,0023790 por ano. A memória de cálculo é apresentada na Tabela 35.

Tabela 35: Disutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena.

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

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.¹¹⁷

^aDisutilidade do evento dada por disutilidade do multiplicada por duração em anos

^bDisutilidade por paciente dada por disutilidade do evento multiplicada pela probabilidade de ocorrência

- Disutilidade decorrente do impacto na qualidade de vida do cuidador:

Consideramos também a carga no familiar cuidador de um paciente com PAF-TTR. Utilizamos as estimativas do modelo considerado no NICE, baseado em dados fornecidos pelo *Amyloidosis Research Consortium UK*.¹¹⁷ No *report*, avaliando 51 cuidadores, o comitê de avaliação do NICE concluiu que PAF-TTR é uma condição rara, grave e debilitante, que afeta as vidas dos pacientes, familiares e cuidadores, conforme reportado da seção “Carga da Doença”, no relatório de recomendação do inotersena.¹¹⁷

4.3. The condition places a significant burden on family members because they provide physical and emotional care to patients while experiencing a considerable emotional burden of their own. Carers of people with hATTR amyloidosis reported that dealing with gastrointestinal problems (especially diarrhoea), patients' mental functioning and the combination of symptoms is particularly difficult. The

committee concluded that hATTR amyloidosis is a rare, serious and debilitating condition that severely affects the lives of patients, families and carers.

Em estudo com 36 cuidadores e controles pareados, do Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, dos quais 33% dos pacientes eram estágio 1, 58% estágio 2 e 9% estágio 3, observou-se o seguinte:⁹

- 58% dos cuidadores não estavam empregados;
- O cuidador gastava por dia, em média, 5,8 horas em cuidados gerais, e 4,1 horas em suporte emocional;
- 56% modificaram sua rotina de trabalho para promover cuidados (pararam de trabalhar, reduziram horas, ou trocaram de empregos);
- De acordo com a escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), os cuidadores possuíam maiores escores de ansiedade (9,3 vs. 6,1; $p<0,01$) e depressão (7,6 vs. 4,4; $p<0,01$) do que os controles;
- Os cuidadores também relatavam mais frequentemente distúrbios do sono (33% vs. 8%; $p<0,01$) e estresse (42% vs. 0%; $p<0,001$);

No modelo final apresentado ao NICE e revisto pelo comitê, foi considerado perda de utilidade para um cuidador, de acordo com o estágio da doença do paciente (Tabela 36). Entendemos que, apesar de não haver estimativas para o Brasil, o impacto sobre o cuidador (geralmente membro da família) deve ser igual ou superior ao Reino Unido, uma vez que há maior impacto em questões de acessibilidade para pessoas com deficiência e maiores restrições de acesso ao sistema de saúde. Considerando os sintomas descritos por Acaster et al, pertencentes majoritariamente a cuidadores de pacientes com estágio 1 e 2, qualitativamente as estimativas podem ser consideradas conservadoras.

Tabela 36: Disutilidade atribuída ao cuidador, de acordo com estágio da doença do paciente.

Estágio	Disutilidade (cuidador)
1	-0,0025
2	-0,0275
3	-0,125

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.¹¹⁷

Análise de sensibilidade: Na análise de sensibilidade determinística, realizamos análise (i) desconsiderando disutilidade do cuidador e (ii) desconsiderando o ganho de utilidade intra-estágio com o uso de inotersena.

7.2.5.6. Parâmetros de custos - Intervenção

Entre as fontes de pesquisa encontram-se o banco de preços em saúde, busca por contratos do Departamento de Logística do Ministério da Saúde e o Painel de Preços do governo federal, buscas no SIGTAP e SIA/SUS.

A intervenção consistia na aplicação de TEGSEDI® (inotersena) solução 284mg/1,5 ml, 1 seringa subcutânea, com uso domiciliar, a cada semana (consistindo em 4 seringas no ciclo). Custos de aplicação não são considerados uma vez que seu uso é domiciliar.

Associado à intervenção, há a recomendação de utilizar vitamina A na dose de 3000U diariamente. Não identificamos compras relacionadas à vitamina A isoladamente, exceto em doses elevadas, com a finalidade de tratamento de problemas dermatológicos. No banco de preços em saúde (BPS), identificamos compras de sua forma associada à vitamina D, sendo utilizada como parâmetro para custo. Utilizamos 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. A busca por preços foi realizada no dia 07 de dezembro de 2021, havendo 19 registros de compras, todos por meio de pregão eletrônico, com custo variando entre R\$ 2,44 e R\$ 6,00, com uma média ponderada de R\$ 2,72 por frasco. Assumimos a necessidade de 3 frascos por ciclo, à um custo de R\$ 8,16.

Tabela 37 apresentamos os parâmetros de custos relacionados à intervenção.

Tabela 37: Parâmetros para os custos das intervenções.

Item	Descrição	Parâmetro
TEGSEDI® (inotersena) solução 284mg/1,5ml^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo de quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$147.304,97
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/mL. Três frascos de 10mL^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,16
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	TEGSEDI® (inotersena) (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 147.313,13

^aPreço proposto para incorporação, PMVG com ICMS 18%.

^bBanco de preços em saúde (BPS).

Fonte: Elaboração própria.

7.2.5.7. Parâmetros de custos – Acompanhamento específico com o uso do inotersena

Com o uso de TEGSEDI® (inotersena), devido à ocorrência dos eventos adversos, é sugerido monitoramento de plaquetas (através de hemograma a cada 2 semanas), função renal (através de creatinina sérica e urinária e proteinúria a cada 3 meses) e avaliação da função hepática (enzimas de função hepática anualmente). Para esta avaliação econômica, no entanto, não se considerou o custo do monitoramento específico para inotersena, uma vez que a empresa demandante estabelecerá um programa de monitoramento gratuito para todos os pacientes com PAF-TTR em tratamento com TEGSEDI® (inotersena).

7.2.5.8. Parâmetros de custos – Acompanhamento geral do paciente com PAF-TTR

Para o consumo de recursos nos baseamos nas orientações do PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Ministério da Saúde,¹⁰ e de dados de consumo de recursos de pacientes um ano antes da inclusão no estudo APOLLO.¹²¹

De acordo com o PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar:¹⁰

Após o início do tratamento recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses. Recomendam-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista para avaliação e acompanhamento periódico anual com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo. Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Schmidt et al descreveu o consumo de recursos em pacientes com PAF-TTR, referente a um ano antes da randomização do estudo APOLLO, no qual descrevemos os seguintes parâmetros:¹²¹

- A média de visitas à emergência em um ano foi de 0,4 por paciente. No geral, 23,2% dos pacientes necessitaram visitas na emergência, sendo 21% dos pacientes do estágio 1 e 26% do estágio 2. Assim, estimamos em 0,37 visitas na emergência por ano, por paciente no estágio 1, e 0,45 por paciente no estágio 2.

- A média de hospitalizações em um ano foi de 0,5 por paciente. No geral, 28,1% dos pacientes foram hospitalizados, sendo 17% dos pacientes do estágio 1 e 39% do estágio 2. Assim, estimamos em 0,30 hospitalizações por ano, por paciente no estágio 1, e 0,70 por paciente no estágio 2.
- Em média, um paciente no estágio 1 da doença realizou 6,9 consultas com o clínico geral e 9,4 consultas com o especialista. Um paciente no estágio 2 realizou, em média, 8,3 consultas com o clínico geral e 8,3 consultas com o especialista. Assim, o total de consultas médicas por paciente/ano de 16,3 para o estágio 1 e de 16,6 para o estágio 2.

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), do Sistema de Informações Hospitalares (SIHSUS) e do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIASUS) e estão apresentados na Tabela 38. Na Tabela 39 apresentamos o consumo de recursos anual por paciente e seu custo estimado.

Tabela 38: Valores de atendimentos, exames e hospitalizações (SUS).

Procedimento	Valor (R\$)	Fonte
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	10,00	SIGTAP
02.02.02.038-0 - Hemograma completo	4,11	SIGTAP
02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose	1,85	SIGTAP
02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio	1,85	SIGTAP
02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio	1,85	SIGTAP
02.02.05.001-7 - Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70	SIGTAP
02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina	3,51	SIGTAP
02.02.05.011-4 - Dosagem de proteínas (urina de 24hr)	2,04	SIGTAP
02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina	1,85	SIGTAP
02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia	1,85	SIGTAP
02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	2,01	SIGTAP
02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP)	2,01	SIGTAP
02.02.01.042-2 - Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	SIGTAP
02.02.01.020-1 - Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01	SIGTAP
02.02.01.046-5 - Dosagem de gama-glutamil-transferase (GGT)	3,51	SIGTAP
02.02.01.029-5 - Dosagem de colesterol total	1,85	SIGTAP
02.02.01.027-9 - Dosagem de colesterol HDL	3,51	SIGTAP
02.02.01.067-8 - Dosagem de triglicerídeos	3,51	SIGTAP
02.02.01.072-4 - Eletroforese de proteínas	4,42	SIGTAP
02.02.03.120-9 - Dosagem de troponinas	9,00	SIGTAP
02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma (ECG)	5,15	SIGTAP

02.11.02.004-4 - Monitoramento pelo sistema Holter 24hr (3 canais)	30,00	SIGTAP
02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtoracica	39,94	SIGTAP
02.11.05.006-7 - Eletroneuromiografia	27,00	SIGTAP
03.01.06.002-9 Atendimento de urgência com observação de até 24 horas em atenção especializada	12,47	SIGTAP
Hospitalização ^a	2.024,28	SIHSUS (2021)

SIGTAP referente a dezembro/2021.

^a Valor médio por AIH de hospitalização (qualquer natureza), de um total de 9.363.849 internações entre janeiro e outubro de 2021, com um tempo médio de permanência de 5,6 dias.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 39: Consumo anual e custo médio por paciente.

Item	Valor unitário (R\$)	Quantidade anual (Estágio 1)	Valor anual (Estágio 1) (R\$)	Quantidade anual (Estágio 2)	Valor anual (Estágio 2) (R\$)
Consulta médica	10,00	16,3	163,00	16,6	166,00
Exames gerais (hemograma, sódio, potássio e glicemia)	9,66	2	19,32	2	19,32
Função renal (ureia e creatinina) e exame de urina (EAS, proteína e creatinina)	12,95	2	25,90	2	25,90
Função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas, GGT e fosfatase alcalina)	11,55	2	23,10	2	23,10
Lipidograma (colesterol total, HDL e triglicerídeos)	8,87	2	17,74	2	17,74
Avaliação cardíaca (ECG, Holter, Ecocardiograma e troponinas)	84,09	2	168,18	2	168,18
Eletroneuromiografia	27,00	2	54,00	2	54,00
Visitas à emergência	12,48	0,37	4,62	0,45	5,62
Hospitalizações	2.024,28	0,30	607,28	0,70	1.417,00
TOTAL			R\$ 1083,14		R\$ 1.896,89

ECG: eletrocardiograma; GGT: gama-glutamyl-transferase; TGO: transaminase glutamico-oxalacetica; TGP: transaminase glutamico-piruvica.

Fonte: Elaboração própria.

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.¹¹⁵ Os custos, anuais e por ciclo, do acompanhamento de cada estágio de PAF-TTR estão apresentados na Tabela 40.

Tabela 40: Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo).

Estágio	Custo anual	Custo por ciclo (28 dias)
Estágio 1	R\$ 1.083,14	R\$ 83,32
Estágio 2	R\$ 1.896,89	R\$ 145,91
Estágio 3	R\$ 2.560,80	R\$ 196,98

Fonte: Elaboração própria.

7.2.5.9. Parâmetros de custos – custos de eventos adversos

Computamos custos de eventos adversos apenas para o grupo de intervenção com inotersena. Foram selecionados os eventos adversos graves mais frequentes, o estudo pivotal NEURO-TTR.¹ Nesse estudo, que acompanhou o uso de TEGSEDI® (inotersena) em pacientes durante 15 meses, a taxa absoluta de eventos adversos graves foi <10%. As principais preocupações identificadas foram a ocorrência de glomerulonefrite e de trombocitopenia. No entanto, ambos foram efetivamente manejados com a implementação de um monitoramento direcionado. Outros eventos adversos graves incluíam: infecção grave do trato urinário, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, acidente vascular embólico e mielopatia.

Os eventos adversos considerados e suas respectivas probabilidades estão descritos na Tabela 41. 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, não estamos computando esse fator, que levaria a redução de custos. Além disso, apesar de ser esperada redução em eventos adversos ao longo do tempo (uma vez que pacientes mais suscetíveis irão descontinuar o tratamento), consideramos como idêntica a probabilidade em todos os ciclos.

Tabela 41: Eventos adversos com o uso de inotersena.

Evento adverso	Incidência em 15 meses (estudo neuro-TTR) ¹	Incidência em 4 semana (ciclo do modelo)
Glomerulonefrite	2,7%	0,166%
Nefrite intersticial	0,9%	0,055%
Trombocitopenia	13,4%	0,868%
Trombose venosa profunda	0,9%	0,055%

Embolismo pulmonar	0,9%	0,055%
Hemorragia intracraniana	0,9%	0,055%
Acidente vascular cerebral isquêmico	0,9%	0,055%
Mielopatia	0,9%	0,055%

Fonte: Elaboração própria.

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 42.

Tabela 42: Custo dos eventos adversos (SUS).

Evento adverso	Procedimento	Custo	Fonte
Glomerulonefrite	0303150025 Tratamento de doenças glomerulares	R\$ 331,54	SIGTAP
Nefrite intersticial	0303150025 Tratamento de doenças glomerulares	R\$ 331,54	SIGTAP
Trombocitopenia	0304100013 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 45,93 ^b	SIGTAP
Trombose venosa profunda	0303060298 Tratamento de trombose venosa profunda	R\$ 322,48	SIGTAP
Embolismo pulmonar	0303060140 Tratamento de embolia pulmonar	R\$ 512,78	SIGTAP
Acidente vascular cerebral (isquêmico)	0303040149 Tratamento de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico agudo)	R\$ 463,21	SIGTAP
Acidente vascular cerebral (hemorrágico)	0303040149 Tratamento de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico agudo)	R\$ 463,21	SIGTAP
Mielopatia	0303040130 Tratamento clínico das mielites / mielopatias	R\$ 359,91	SIHSUS (2019)

SIGTAP referente a dezembro/2021.

^aTratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico utilizada como *proxy* na ausência de códigos específicos.

Fonte: Elaboração própria.

Para definir qual o custo dos eventos adversos no modelo, multiplicamos sua probabilidade de ocorrência por paciente pelo custo do evento, somando assim todas as frações de custo, conforme apresentado na Tabela 43. Os custos estimados são de R\$ 2,30 por ciclo, ou de R\$ 26,88 por ano.

Tabela 43: Custo dos eventos adversos por ciclo.

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

Fonte: Elaboração própria.

7.2.5.10. Parâmetros de custos – outros custos

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 2 implicará no custo com um andador, e ao atingir o estágio 3 implicará no custo com uma cadeira de rodas. Assumimos o valor médio desses insumos disponíveis no painel de preços do Ministério da Economia (referente a 2019 e 2020). Esses parâmetros são contabilizados apenas quando há a transição entre os estágios (*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 no momento em que ele atinge o estado absorvivo (morte). Esses custos são apresentados na Tabela 44.

Tabela 44: Outros custos do modelo, inseridos em transição de ciclos.

Item	Estágio	Custo	Fonte
Andador ortopédico	Transição para estágio 2	R\$ 311,74	Painel de Preços ^a
Cadeira de rodas	Transição para estágio 3	R\$ 1719,73	Painel de Preços ^a
Custos de fim de vida	Morte	R\$ 2.024,28	SIHSUS (2021) ^b

^aPainel de preços – Ministério do Planejamento. Valor médio do item, referente a compras de 2019 e 2020.

^bValor médio por AIH de hospitalização (qualquer natureza), de um total de 9.363.849 internações entre janeiro e outubro de 2021, com um tempo médio de permanência de 5,6 dias.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.6. Análises de sensibilidade

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

- Estágio 1 apenas
- Estágio 2 apenas
- Desconsiderando disutilidade do cuidador
- Desconsiderando ganho de utilidade intra-estágio com inotersena

Além disso, realizamos análise suplementar, com variação proporcional de 10% em cada variável de probabilidade ou de utilidade e de 50% em cada variável de custo (exceto para o preço do inotersena), de forma a identificar variáveis de maior influência no modelo. Para essa análise, as probabilidades de permanecer no mesmo estágio da doença foram ajustadas como probabilidades complementares das demais para permitir convergência do modelo.

Realizamos também análise de sensibilidade probabilística considerando variação de até 50% para todos os parâmetros de custos, seguindo distribuição triangular (exceto custo da inotersena). Para os parâmetros de probabilidades de progressão ou regressão da doença, mortalidade, descontinuação, utilidade e estágio inicial da doença, consideramos distribuição normal, com desvio padrão equivalente a 10% do valor do caso base (resultando em variabilidade para cada parâmetro de até 19,6% para mais ou para menos em 95% das simulações). Foram realizadas 1.000 simulações para esse propósito.

7.3. Resultados

7.3.1. Resultados principais

No modelo, a sobrevida média bruta com cuidados usuais corresponde a 22,85 anos, enquanto a sobrevida com TEGSEDI® (inotersena) corresponde a 32,11 anos, um incremento de 9,26 anos na sobrevida bruta (sem desconto).

O resultado para nossa análise principal, correspondendo ao caso base, aplicando 5% de taxa de desconto para custos e para efetividade, é um ganho de 6,56 AVAQ com

inotersena, a um custo incremental de R\$ 24,4 milhões, correspondendo a uma RCEI de R\$ 3.722.451 / AVAQ. Os resultados para a análise principal, tanto em termos de anos de vidas ganhos, quanto para anos de vida ajustados para a qualidade de vida, estão apresentados na Tabela 45.

Tabela 45: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal.

Análise	Intervenção	Custos	Efetividade	Ef. Incr.	RCEI
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 31.293	1,76 AVAQ	6,56 AVAQ	R\$ 3.722.451 /
	Com inotersena	R\$ 24.437.593	8,31 AVAQ		AVAQ
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 31.293	12,86 AVG	2,35 AVG	R\$ 10.399.114 /
	Com inotersena	R\$ 24.473.593	15,20 AVG		AVG

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade incremental.

Fonte: Elaboração própria.

7.3.2. Análise de sensibilidade determinística

Na Tabela 46 apresentamos a análise de sensibilidade para os cenários estabelecidos na análise de sensibilidade determinística. Em geral, os resultados permanecem semelhantes com o cenário base. Nos quatro cenários simulados os resultados foram relativamente consistentes com a análise do caso base, com maior impacto sendo observado quando não se contabiliza a disutilidade relacionada ao cuidador (R\$ 4,18 milhões/AVAQ). Na Figura 30 apresentamos diagrama de tornado para avaliar as variáveis de maior influência. A variável com maior influência foi o valor de utilidade para o estágio 1 da doença; contudo, em geral o modelo se mostrou robusto, com as variáveis isoladamente exercendo pouca influência no resultado final.

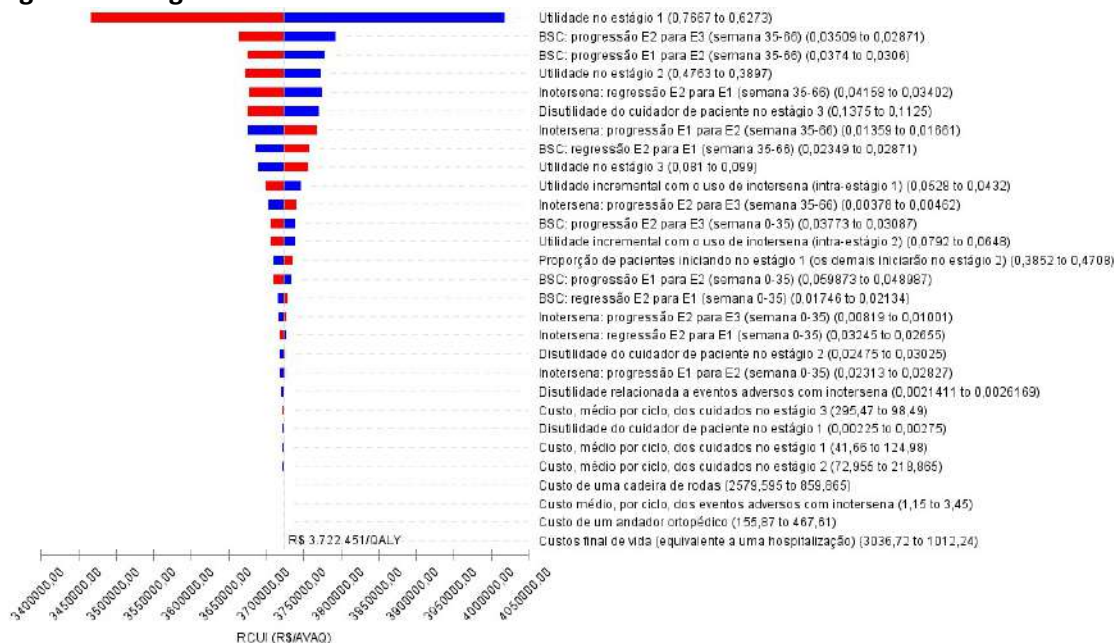
Tabela 46: Resultados de custo-utilidade incremental na análise de sensibilidade determinística.

Cenário	Intervenção	Custos	Efetividade	Ef. Incr.	RCEI
Somente estágio 1	C. usuais	R\$ 30.433	2,38 AVAQ	6,68 AVAQ	R\$ 3.886.729/
	Inotersena	R\$ 25.990.162	9,06 AVAQ		AVAQ
Somente estágio 2	C. usuais	R\$ 31.935	1,29 AVAQ	6,46 AVAQ	R\$ 3.595.456/
	Inotersena	R\$ 23.275.880	7,76 AVAQ		AVAQ
Sem disutilidade do cuidador	C. usuais	R\$ 31.293	2,95 AVAQ	5,80 AVAQ	R\$ 4.207.861 /
	Inotersena	R\$ 24.437.593	8,75 AVAQ		AVAQ
Sem ganho de utilidade intraestágio	C. usuais	R\$ 31.293	1,76 AVAQ	5,85 AVAQ	R\$ 4.171.383 /
	Inotersena	R\$ 24.437.593	7,61 AVAQ		AVAQ

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade incremental.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 30: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade.



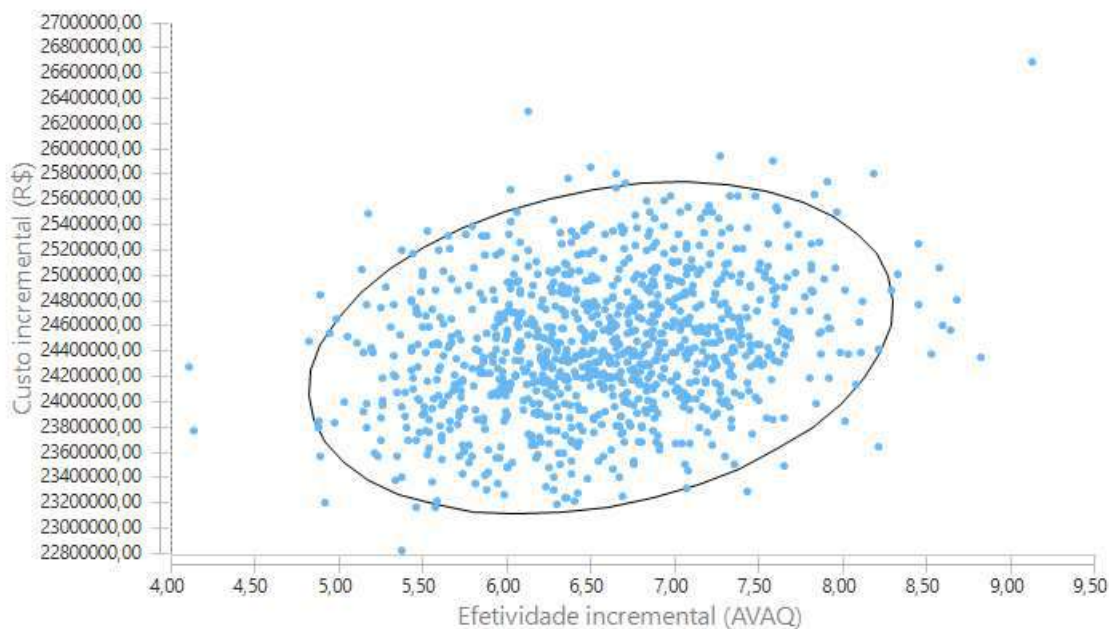
Fonte: Elaboração própria.

7.3.3. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística resultou em estimativas semelhantes e consistentes com o caso base. O custo incremental mediano estimado foi de R\$ 24.426.264 (Intervalo de Credibilidade de 95% [ICr 95%] R\$ 23.433.414 a R\$ 25.523.943) frente a uma efetividade incremental estimada de 6,56 AVAQ (ICr 95% 5,22 a 7,94), resultado em uma RCEI de R\$ 3.715.315/AVAQ (ICr 95% R\$ 3.095.937 a R\$ 4.643.464).

O plano de custo-efetividade incremental (R\$/AVAQ) é apresentado na Figura 31.

Figura 31: Análise de sensibilidade probabilística: plano de custo-efetividade incremental.



Fonte: Elaboração própria

7.4. Considerações sobre a análise de custo efetividade

Podemos destacar alguns pontos fortes da análise realizada. O modelo utilizado está em linha com a recomendação em bula e com os modelos utilizados para a avaliação de outras agencias, como CADTH, NICE e ICER. Além disso, foram utilizados ciclos de menor duração - quatro semanas, mais adequado para as características da doença e principalmente da tecnologia em avaliação. As análises de sensibilidade mostraram que os resultados permanecem, em geral, semelhantes com o cenário base, e as variáveis isoladamente (e em conjunto) apresentam pouca influência no resultado final do modelo, indicando robustez. Ademais, sempre que possível, foram utilizados parâmetros nacionais (incluindo dados de utilidade) e disponíveis abertamente na literatura, aumentando a transparência e reprodutibilidade. Os únicos parâmetros-chave que não podem ser conferidos por um avaliador independente são as taxas de transição entre os estágios, dado não publicado utilizado no relatório no NICE.

8. AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Contexto e questão de pesquisa

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil” e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.¹²²

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão de TEGSEDI® (inotersena) como opção terapêutica para pacientes com PAF-TTR. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação de TEGSEDI® (inotersena) para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 1 após falha ao tratamento com tafamidis ou em estágio 2?"

8.2. Metodologia

Utilizamos a perspectiva do SUS em abrangência nacional para estimar os custos diretos da incorporação de TEGSEDI® (inotersena) como tratamento após falha ao tafamidis em pacientes com estágio 1 da doença e como primeira linha do tratamento de pacientes em estágio 2, entre os anos de 2022 e 2026.

O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 47.

Tabela 47: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de inotersena.

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	SUS, abrangência nacional	---
Custos incluídos	Custos diretos com a intervenção	---
Horizonte temporal	5 anos	Projeções para os anos de 2022 a 2026, relatadas ano a ano.
Comparadores	Cenário atual: ausência de incorporação.	Para simplificação do modelo, consideramos não há custo com intervenções no cenário atual (ex. transplante hepático).
População-alvo	Não atendido ao tafamidis PAF-TTR estágio 1, com progressão em uso do tafamidis PAF-TTR estágio 2	A população segue indicação em bula e população avaliada por ensaios clínicos randomizados.
Critérios de interrupção	Consideramos interrupção do tratamento com TEGSEDI® (inotersena) no caso de morte, descontinuação e progressão para o estágio 3.	Em linha com o modelo econômico.
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	Construídas coortes hipotéticas com cadeias de markov para estimar o número de pacientes ciclo a ciclo e as taxas de interrupção de inotersena.
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente; dados publicados na literatura científica.	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros.
Apresentação de resultados	Número de doses utilizadas de inotersena. Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação. Valores totais e por estágio da doença. Considerado apenas no impacto o custo de aquisição do medicamento, representando os custos no orçamento direto da atenção especializadas do DAF/SCTIE/MS

Fonte: Elaboração própria.

8.2.1. Descrição do modelo

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual TEGSEDI® (inotersena) não está incorporada no SUS, com um cenário alternativo, no qual há possibilidade de uso do inotersena. 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 estamos considerando, de forma conservadora, 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),¹ além disso há o critério de interrupção caso o paciente progrida para o estágio 3 da doença consideramos na modelagem que os pacientes interromperiam o tratamento ao longo de cada ano, e não apenas ao final do ano. Esse critério está em linha com o que antecipamos constar na atualização do PCDT de PAF-TTR, no caso de incorporação do medicamento em questão. Estimamos assim, o número de pacientes em tratamento a cada ciclo de quatro semanas, e a quantidade de doses de TEGSEDI® (inotersena) por eles utilizadas. Para tais estimativas construímos em Microsoft Excel coortes hipotéticas com estados transicionados por cadeias de Markov, uma para pacientes entrantes a cada ano (2022, 2023, 2024, 2025 e 2026), com censura ao final de 2026. As probabilidades de mortalidade, de descontinuação e de transição entre os ciclos são as mesmas utilizadas na análise de custo-efetividade. Digno de nota, entendemos que a análise de impacto orçamentário que estima apenas o número de pacientes médios por ano, multiplicado pelo custo anual da tecnologia (usualmente realizada em avaliações da CONITEC, e bastante válida e objetiva principalmente em modelos para doenças crônicas) não permitem captar a dinâmica populacional complexa da PAF-TTR que envolve descontinuação, interrupção por falha (tanto de tafamidis quanto de inotersena) e maior mortalidade aliada a estágios avançados da doença.

Consideramos que a população candidata ao tratamento teria idade de 32,5 anos e igualmente distribuídos entre homens e mulheres, como dados do estudo THAOS para a população brasileira.¹¹⁶

8.2.2. Parâmetros do modelo

8.2.2.1. População

Para a estimativa da população brasileira, utilizamos as projeções do IBGE para os anos de 2022 a 2026.¹²³

O PCDT de PAF-TTR reconhece que não há dados epidemiológicos adequados sobre a prevalência da doença na população Brasileira.¹⁰ A ABPAR (Associação Brasileira de Paramiloidose) estima uma prevalência de pelo menos 1 para 100.000 habitantes.³⁵

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.²⁴ 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 possuía 25 milhões de luso-brasileiros, com uma prevalência de 192,29 casos/milhão, enquanto que 182,8 milhões de não-luso-brasileiros possuía 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 estimativas da ABPAR.

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 3.¹¹⁶ Esses parâmetros foram utilizados para definir a população em cada estágio da doença.

Entendemos também que há uma 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.⁸¹ Em nossa análise, consideramos o limite superior dessa estimativa (35%) como taxa de diagnóstico.

Outro grande problema em estimar a população é que, para o estágio 1, depende da taxa de adoção e uso do tafamidis. De acordo com pesquisa interna da PTC Therapeutics, disponível no anexo 3), consideramos a adoção do tafamidis da ordem de 40% a 100% (em um período de 7 anos), a partir de sua efetiva distribuição em 2020. Assim, a taxa de adoção do tafamidis será de 60% no primeiro ano (2022), com incremento anual linear de 100% até o quinto ano (2026).

Para a taxa de falha ao tafamidis, consideramos dados de mundo real obtidos junto ao DATASUS, a qual foi estimada em 20% no ano de 2020. Digno de nota, o PCDT vigente recomenda a interrupção do tafamidis no caso de progressão durante o período de 12 meses do início do tratamento. (Anexo 3) Dessa forma, consideramos que a progressão se dá no ano seguinte ao ano de início do tafamidis, assim, 20% dos pacientes em uso do tafamidis em 2021 irão progredir e ser elegíveis para o uso do TEGSEDI® (inotersena) em 2022.

Assim, apresentamos na Tabela 48 a estimativa da população brasileira com PAF-TTR. Consideramos que toda a população possa ser atendida pelo SUS, não atribuindo parcela dessa população como assistida pela saúde suplementar.



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

Tabela 48: Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.

Parâmetro	Estimativa	2021	2022	2023	2024	2025	2026
População	---	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Pacientes com PAF-TTR (p/100k)	1,37	2.922	2.943	2.963	2.982	3.001	3.018
Diagnosticados	35%	1.023	1.030	1.037	1.044	1.050	1.056
Estágio 1	71%	726	731	736	741	746	750
Estágio 2	19%	194	196	197	198	200	201
Estágio 3	10%	102	103	104	104	105	106
Em uso de tafamidis	50% a 100%	363	439	515	593	671	750
Falha ao tafamidis (elegível ao TEGSEDI® (inotersena))	20%	NA	73	88	103	119	134
Elegíveis para o uso de TEGSEDI® (inotersena) (população alvo)			268	285	301	318	335

NA: não se aplica; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina.

Fonte: Elaboração própria.

8.2.2.2. Taxa de adoção da TEGSEDI® (inotersena)

Em relação à taxa de adoção, para o estágio 1 consideramos uma taxa de adoção alta, da ordem de 90%, uma vez que esses pacientes já estão em uso de tafamidis, o que pode representar um indicativo de bom acesso aos serviços de saúde.

Em relação ao estágio 2, estamos utilizando taxas semelhantes à taxa estimada de uso do tafamidis. Assim, esperamos utilização de TEGSEDI® (inotersena) em 40% dos pacientes elegíveis no primeiro ano, com incremento linear anual de 10%, até atingir 80% no quinto ano.

8.2.2.3. Parâmetros de custos

Consideramos apenas os custos diretos da inotersena, consistindo no medicamento e Vitamina A. Utilizamos, como parâmetro, os custos para 28 dias de tratamento (Tabela 49). O custo estimado por cada dose de (inotersena) é de R\$ 36.828,28.

Tabela 49: Custos relacionados à intervenção.

Item	Descrição	Parâmetro
TEGSEDI® (inotersena) solução 284mg/1,5 ml^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$147.304,97
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/ml. Três frascos de 10ml^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,16
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	TEGSEDI® (inotersena) (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 147.313,13

^aPreço proposto para incorporação, ICMS 18%.

^bBanco de preços em saúde

Fonte: Elaboração própria.

O resumo dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário é apresentado na Tabela 50.

Tabela 50: Parâmetros utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População brasileira	2022: 214.828.540 2023: 216.284.269 2024: 217.684.462 2025: 219.029.093 2026: 220.316.530	IBGE ¹²³
Prevalência PAF-TTR	1,37 / 100.000 habitantes	Schimdt 2018 ²⁴
Estágios da doença	Estágio 1: 71%	THAOS 2019 ¹¹⁶

	Estágio 2: 19%	
	Estágio 3: 10%	
Taxa de diagnóstico da doença	35%	CONITEC
Taxa de adoção do tafamidis	Período de sete anos: 40% (2020) a 100% (2026), com incremento linear	DATASUS – Informações detalhadas no anexo 3
Progressão, em uso de tafamidis	20%, sendo contabilizado no ano posterior	DATASUS – Informações detalhadas no anexo 3
Taxa de adoção de TEGSEDI® (inotersena) no estágio 1	90%	Pressuposto do modelo. Espera-se adoção alta uma vez que já estavam em uso de tafamidis, ou seja, com bom acesso a serviços de saúde.
Taxa de adoção de TEGSEDI® (inotersena) no estágio 2	Incremento linear de 40% no ano 1 a 80% no ano 5	Pressuposto do modelo. Estimativa compatível com a incorporação esperada do tafamidis
Custo da intervenção	R\$ 36.828,28 por dose	Contabilizados custos diretos com TEGSEDI® (inotersena) e vitamina A.

Fonte: Elaboração própria.

8.3. Resultados

Apresentamos os resultados de acordo com o estágio da doença, e o seu total agregado.

Para o estágio 1 não respondido a tafamidis, o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 112,1 milhões no primeiro ano, correspondendo ao uso de 3.045 doses de inotersena; ao longo de cinco anos, a estimativa é de R\$ 613,1 milhões, com o uso de 16.648 doses de TEGSEDI® (inotersena) (Tabela 51).

Para o estágio 2, o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 128,8 milhões no primeiro ano, correspondendo ao uso de 3.497 doses de inotersena; ao longo de cinco anos, a estimativa é de R\$ 732,5 milhões, com o uso de 19.890 doses de TEGSEDI® (inotersena) (Tabela 52).

Considerando toda a população com indicação do uso da terapia, o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 240,9 milhões no primeiro ano e de R\$ 1,35 bilhão ao longo de cinco anos (Tabela 53).



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

Tabela 51: Impacto orçamentário - Estágio 1.

População estágio 1	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis ao TEGSEDI® (inotersena)	73	88	103	119	134
Entrantes por ano - TEGSEDI® (inotersena)	65	14	14	14	14
Descontinuações TEGSEDI® (inotersena)	12	10	10	10	10
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (início do ano)	65	66	69	72	76
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (final do ano)	53	56	59	62	66
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (média estimada)	59	60	63	67	71
Doses de TEGSEDI® (inotersena) utilizadas	3045	3138	3301	3486	3677
Impacto orçamentário	R\$ 112.141.253	R\$ 115.570.265	R\$ 121.568.768	R\$ 128.365.485	R\$ 135.410.691
Total em cinco anos (2022-2026)	R\$ 613.056.462				

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 52: Impacto orçamentário - Estágio 2.

População estágio 2	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis ao TEGSEDI® (inotersena)	196	197	198	200	201
Entrantes por ano - TEGSEDI® (inotersena)	78	20	20	21	21
Descontinuações - TEGSEDI® (inotersena)	19	14	14	14	14
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (início do ano)	78	78	83	89	95
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (final do ano)	59	64	69	75	81
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (média estimada)	67	70	76	82	88
Doses de TEGSEDI® (inotersena) utilizadas	3497	3656	3941	4246	4551
Impacto orçamentário	R\$ 128.774.265	R\$ 134.629.489	R\$ 145.129.480	R\$ 156.376.033	R\$ 167.602.112
Total em cinco anos (2022-2026)	R\$ 732.511.380				

Fonte: Elaboração própria.



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

Tabela 53: Impacto orçamentário - população total.

Total	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis ao TEGSEDI® (inotersena)	268	285	301	318	335
Entrantes por ano - TEGSEDI® (inotersena)	144	34	34	35	35
Descontinuações - TEGSEDI® (inotersena)	32	25	24	24	24
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (início do ano)	144	144	152	161	171
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (final do ano)	112	119	128	138	147
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (média estimada)	126	131	139	149	158
Doses de TEGSEDI® (inotersena) utilizadas	6.542	6.794	7.242	7.732	8.228
Impacto orçamentário	R\$ 240.915.518	R\$ 250.199.754	R\$ 266.698.249	R\$ 284.741.518	R\$ 303.012.802
Total em cinco anos (2022-2026)	R\$ 1.345.567.841				

Fonte: Elaboração própria.

8.4. Considerações sobre a análise impacto orçamentário

Em relação ao modelo de impacto orçamentário, entendemos que os parâmetros estão em linha e harmonizados com avaliações prévias da CONITEC para incorporação de outros medicamentos para doenças raras, incluindo PAF-TTR. Importante salientar que a disponibilização de dados relacionados à incorporação do tafamidis no SUS permite estimativa mais acurada da taxa de adoção do inotersena.

Na análise, como descrito na metodologia, optou-se por utilizar abordagem conservadora, refletindo em aspectos como:

- Consideramos que todos os pacientes que iniciam o tratamento o fazem no início de cada ano;
- Não foram considerados no cenário atual custos de acompanhamento dos pacientes e de procedimentos como transplante hepático;
- Utilização do limite superior da estimativa de taxa de diagnóstico reportada no relatório de incorporação do tafamidis pela CONITEC.

Além disso, sempre que disponíveis, foram usados dados específicos da população brasileira. Digno de nota, não contabilizamos nessa análise potenciais impactos econômicos com acesso à terapia por via judicial.

Um ponto de crítica do modelo é a elevada taxa de descontinuação, sendo utilizados parâmetros com base nos resultados do estudo NEURO-TTR. Com o programa de acompanhamento de pacientes disponibilizado pela PTC, a expectativa é minimizar as taxas de abandono, agindo precocemente em potenciais eventos adversos que podem levar a descontinuação do tratamento. Dados da extensão do estudo NEURO-TTR, na qual foi implantado modelo de acompanhamento e monitoramento semelhante ao atualmente disponibilizado pela PTC, mostraram taxas mais modestas de descontinuação terapêutica.

Em nossa análise conseguimos segmentar também o custo por pacientes em cada estágio da doença. O custo para o tratamento de pacientes estágio 1, não respondedor ao tafamidis, é da ordem de R\$ 613,1 milhões em cinco anos, enquanto a população estágio 2 é de R\$ 732,5 milhões no mesmo período. Esses valores estão em linha com incorporações recentes da CONITEC para doenças raras.

9. DECISÕES DE OUTROS ÓRGÃOS E AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CADTH - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/PBS - Austrália). As recomendações das agências avaliadas são apresentadas na Tabela 54.

Tabela 54: Recomendações das agências internacionais.

Agência (país)	Recomendação e critérios para uso de inotersena
NICE (Inglaterra)	Tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2 Tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio inicial
	<u>Critérios de início do tratamento:</u> 1. Diagnóstico genético confirmado de PAF-TTR. 2. Pacientes sintomáticos com neuropatia em estágio inicial, definida como deficiência de polineuropatia, estágio I a ≤ IIIB, ou PAF-TTR estágio 1 ou 2; não apresente sintomas graves de insuficiência cardíaca (definidos como classe III ou IV segundo a NYHA); e sem transplante hepático prévio. 3. 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. <u>Critérios de descontinuação do tratamento:</u> 1. 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. 2. O tratamento com inotersena deve ser interrompido para pacientes que estão: permanentemente acamado e dependente de assistência para atividades básicas da vida diária, ou recebendo cuidados no final da vida.
CADTH (Canadá)	
PBS (Austrália)	Medicamento não avaliado por essa agência
SMC (Escócia)	Tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2

Fonte: Elaboração própria.

9.1. *National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra)*

Em maio de 2019, o NICE recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. Entre as justificativas para essa decisão, a agência cita a natureza rara e debilitante da doença, que até o momento era tratada apenas com tratamento de suporte, e a provável eficácia clínica do

tratamento, para o qual as evidências retardam a progressão da doença, além da relação custo/benefício favorável ao tratamento por se tratar de um medicamento altamente especializado.

9.2. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH (Canadá)

A CADTH, em dezembro de 2019, 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 do tratamento:

1. Diagnóstico genético confirmado de PAF-TTR.
2. Pacientes sintomáticos com neuropatia em estágio inicial, definida como deficiência de polineuropatia, estágio I a $\leq$ IIIB, ou PAF-TTR estágio 1 ou 2; não apresente sintomas graves de insuficiência cardíaca (definidos como classe III ou IV segundo a NYHA); e sem transplante hepático prévio.
3. 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:

1. 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.
2. O tratamento com inotersena deve ser interrompido para pacientes que estão: permanentemente acamado e dependente de assistência para atividades básicas da vida diária, ou recebendo cuidados no final da vida.

9.3. *Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)*

A incorporação de inotersena para o tratamento de pacientes com PAF-TTR não foi avaliada pelo PBS.

9.4. *Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)*

Em julho de 2019, o SMC recomendou o 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.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente dossiê revisamos o atual cenário da PAF-TTR, os tratamentos disponíveis no SUS e como o TEGSEDI® (inotersena) se posiciona frente às demais terapias disponíveis.

TEGSEDI® (inotersena) esteve associado à estabilização da progressão de sintomas neurológicos e da qualidade de vida, sendo superior ao placebo. Outros estudos identificados mostraram que TEGSEDI® (inotersena) é um medicamento eficaz também em pacientes com cardiomiopatia associada a PAF-TTR, pacientes esses com pior prognóstico. Além disso, o medicamento esteve associado com alta satisfação dos pacientes.

O tratamento apresentou boa tolerabilidade; os eventos adversos de maior interesse - glomerulonefrite e trombocitopenia - foram prevenidos por meio do acompanhamento dos pacientes. Esse acompanhamento, é importante salientar, será oferecido pela PTC a todos os pacientes em uso de TEGSEDI® (inotersena), sendo focado na instrução de autocuidados, armazenamento do medicamento, administração domiciliar, monitoramento de eventos adversos e acompanhamento da tolerabilidade e da descontinuação do seu uso.

O medicamento foi avaliado pelas principais agências internacionais e atualmente seu uso é recomendado em todas elas, para pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2 - uma recomendação mais ampla do que a que está sendo proposta nesse dossiê.

Atualmente, o tratamento farmacológico para PAF-TTR disponível no SUS consiste em tafamidis meglumina para pacientes em estágio 1 da doença sem transplante hepático prévio. Em caso de falha ao tratamento, que ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes, o tratamento recomendado é o transplante hepático. O transplante hepático não é uma medida curativa; seu objetivo é remover o principal local de produção de TTR, prevenindo a formação de depósitos amiloides adicionais e, consequentemente, a progressão da doença.^{38,41} Por não consistir em medida terapêutica curativa das lesões já existentes, o transplante hepático deve ser realizado no estágio inicial da doença, antes do surgimento de extensas lesões que não serão revertidas com esse procedimento. Todavia, cabe ressaltar que o diagnóstico de PAF-TTR no Brasil normalmente ocorre após o acometimento motor e sensorial de todos os membros, o que caracteriza o estágio 2 da

doença. O tratamento com TEGSEDI® (inotersena) está sendo proposto justamente em pacientes com PAF-TTR estágio 1 que falharam ao tratamento com tafamidis e em pacientes com estágio 2 da doença, suprimindo uma necessidade não atendida atualmente.

Além disso, o transplante hepático, opção atual para quem falha ao tratamento com tafamidis, é um procedimento com altos custos e riscos associados, e a disponibilidade de órgãos para transplante não supre a necessidade do país - de acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no ano de 2019, apenas 43% dos transplantes hepáticos necessários foram realizados. Em inquérito com especialistas, o transplante hepático foi posicionado como uma alternativa limitada no Brasil, tendo a maioria dos profissionais nem mesmo o elegido para o rol de alternativas terapêuticas, tanto no SUS, quanto da saúde suplementar.⁸⁰

A inclusão de TEGSEDI® (inotersena) no panorama de terapias para pacientes com PAF-TTR tem o potencial de mudar radicalmente a maneira como a doença é tratada no país, diminuindo inequidades em saúde e oferecendo aos pacientes e suas famílias melhoras significativas na qualidade de vida e sintomas que afetam a vida diária.

Ademais, todo paciente em uso de TEGSEDI® (inotersena) terá acesso ao programa AMAH - Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária, cujo objetivo principal é prestar acompanhamento aos pacientes, monitorar parâmetros de segurança e prover educação sobre a condição. Esse programa será fornecido de maneira gratuita a todos os pacientes, e conta com visitas presenciais com enfermeiros, assistência através de diferentes canais de comunicação, e acompanhamento de parâmetros séricos e urinários. Esse programa contribui para a garantia de um tratamento realizado de maneira adequada e com segurança.

TEGSEDI® (inotersena) fornecerá aos pacientes um tratamento para a PAF-TTR que retarda, detém e potencialmente reverte a progressão da doença, aliviando os efeitos físicos e emocionais da doença e permitindo que eles permaneçam ativos, independentes e produtivos em sua família, comunidade e sociedade por mais tempo. Esperamos que, com esse documento, possamos dar suporte à CONITEC para a tomada de decisão sobre a incorporação da tecnologia, contextualizando as evidências apresentadas sobre efetividade e custos com as políticas e necessidades do SUS e de seus usuários.

11. REFERÊNCIAS

1. 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*. 2018;379(1):22–31.
2. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63–76.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):31.
4. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
5. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086–97.
6. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJ, Brito RM. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27207–13.
7. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1120–7.
8. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):152–8.
9. Acaster S, Lo SH, Nestler-Parr S. PRO61 Hereditary transthyretin amyloidosis caregiver burden study. *Value Health*. 2019;22:S347.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: CONITEC; 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_PolineuropatiaAmiloidoticaFamiliar_371.pdf.
11. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):387–404.

12. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):6.
13. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S14-26.
14. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235(5):479–85.
15. Coutinho PD, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner CG, Freitas AF, organizadores. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88–98.
16. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675–82.
17. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2014;19(2):104–14.
18. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2017;55(3):323–32.
19. Yarlås A, Guthrie S, Pollock M, Lovley A, White MK. PRO59 - Association between clinical outcomes and quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Value Health*. 2019;22:S346.
20. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*. 2017;23(7 Suppl):S107–12.
21. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625–38.
22. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658.
23. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.

24. 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*. 2018;57(5):829–37.
25. Dardiotis E, Koutsou P, Papanicolaou EZ, Vonta I, Kladi A, Vassilopoulos D, et al. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2009;16(1):32–7.
26. Reinés JB, Vera TR, Martín MU, Serra HA, Campins MMC, Millán JMD, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:29.
27. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S3–13.
28. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Mauermann ML, Gertz MA. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet*. 2015;88(4):396–400.
29. Liu G, Ni W, Wang H, Li H, Zhang Y, Wang N, et al. Clinical features of familial amyloid polyneuropathy carrying transthyretin mutations in four Chinese kindreds. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2017;22(1):19–26.
30. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, Carter JA, Chopra A, Stewart M, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2017;24(sup1):111–2.
31. Hellman U, Alarcon F, Lundgren H-E, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2008;15(3):181–6.
32. Planté-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet*. 2003;40(11):e120.
33. Saporta M a. C, Zaros C, Cruz MW, André C, Misrahi M, Bonaiti-Pellié C, et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):337–41.
34. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3–4):177–82.

35. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar é publicado [Internet]. 2018 [capturado em 4 maio. 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolo-clinico-da-polineuropatia-amiloidotica-familiar-e-publicado>.
36. Stewart M, Mundayat R, Alvir J, Grima D, Tran D, Ong M, et al. Clinical characteristics and health state utilities in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Value Health*. 2017;20:A223.
37. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center [published online ahead of print, 2021 Nov 8]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;S0004-282X2021005021201. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0590.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº22, de 2 de outubro de 2018 [Internet]. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da polineuropatia amiloidótica familiar. 2018;(Seção :26.Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_PAF_2018.pdf.
39. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(sup1):65–7.
40. Koike H. Type I (Transthyretin Met30) Familial Amyloid Polyneuropathy in Japan: Early- vs Late-Onset Form. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1771.
41. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261(6):1227–33.
42. Adams D, Beaudonnet G, Adam C, Lacroix C, Théaudin M, Cauquil C, et al. Familial amyloid polyneuropathy: When does it stop to be asymptomatic and need a treatment? *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(10):645–52.
43. Cruz M, Foguel D, Berensztejn A, Pedrosa R, da Silva P. The phenotypical expression of an European inherited TTR amyloidosis in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(Suppl 1):O7.
44. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2016;21(1):5–9.
45. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev*. 2021;

46. Amaral B do, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2009;16(4):232–8.
47. Eduardo F de P, Bezinelli L de M, Carvalho DLC de, Della-Guardia B, Almeida MD de, Marins LV, et al. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Neurol Sci*. 2017;38(2):311–8.
48. Schonhoft JD, Monteiro C, Plate L, Eisele YS, Kelly JM, Boland D, et al. Peptide probes detect misfolded transthyretin oligomers in plasma of hereditary amyloidosis patients. *Sci Transl Med*. 2017;9(407).
49. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(5):457–8.
50. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*. 2007;69(7):693–8.
51. 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*. 2017;17(1):181.
52. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014;344(1–2):121–8.
53. Lewis M, Bertranou E, Fisher M. A feasibility assessment for an indirect treatment comparison of inotersen versus patisiran for the treatment of hATTR-PN. In 2019.
54. 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*. 2021;28(3):189–98.
55. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol*. 1995;38(3):478–82.
56. Lin X, Yaras A, Vera-Llonch M, Baranwal N, Biber J, Brown D, et al. Rate of neuropathic progression in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and other peripheral neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):70.
57. Alnylam Pharmaceuticals. APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran

- (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 nov [capturado em 20 jan. 2022]. Report No.: results/NCT01960348. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01960348>.
58. Ionis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTR Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 jul [capturado em 20 jan. 2022]. Report No.: results/NCT01737398. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01737398>.
 59. Brannagan TH, Auer-Grumbach M, Berk JL, Briani C, Bril V, Coelho T, et al. ATTR amyloidosis during the COVID-19 pandemic: insights from a global medical roundtable. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):204.
 60. Hsu K, Almeida FF de, Himick R, Richard S, Matheus SR, Lousada I. Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Burden of Disease and Treatment Perspectives. In 2019.
 61. Yarlas A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*. 2019;60(2):169–75.
 62. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018;7(2):349–64.
 63. Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira LN, Carvalho M, Costa J. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Impact on Health-Related Quality of Life. *Value Health*. 2015;18(7):A672.
 64. Guthrie SD, Reddy SR, Tieu RS, Munday JS, Tarbox MH, Broder MS, et al. Healthcare Utilization and Cost Among Patients with Hereditary Transthyretin (HATTR) Amyloidosis. *Value Health*. 2018;21:S262.
 65. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451–66.
 66. Said G, Grippon S, Kirkpatrick P. Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):185–6.
 67. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785–92.

68. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C, Beaudonnet G, Algalarrondo V, Théaudin M. TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for familial amyloidotic polyneuropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(6):791–802.
69. Walker S. New Medications in the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Hosp Pharm*. 2018;53(4):236–8.
70. Benson MD, Dasgupta NR, Monia BP. Inotersen (transthyretin-specific antisense oligonucleotide) for treatment of transthyretin amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2019;9(1):25–30.
71. Familial transthyretin amyloidosis [Internet]. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program. [capturado em 23 jan. 2022]. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/656/familial-transthyretin-amyl>.
72. Food and Drug Administration. [Approved Drug Products - Onpattro (Patisiran)] [Internet]. FDA; 2018 [capturado em 20 maio. 2019]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210922s000lbl.pdf.
73. European Medicines Agency. Onpattro [Internet]. Science Medicines Health. 2018 [capturado em 23 jan. 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>.
74. Specialty Pharma Goias Ltda. Onpattro - bula [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2020 [capturado em 23 jan. 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=193610001>.
75. PTC Farmaceutica do Brasil Ltda. Tegsedi - bula [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2021 [capturado em 23 jan. 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=157700002>.
76. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*. 2019;405:116424.
77. Brannagan T, Wang AK, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, et al. Open-label extension of NEURO-TTR study inpatients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis: Long-term update. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;23(4):385–6.
78. Brannagan T, Waddington Cruz M, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Khella S, et al. Long-Term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: 2-year results from the NEURO-TTR open-label extension study. *Eur J Neurol*. 2019;26(S1):92.

79. Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(4):1070–9.
80. Pereira ACPR, Fernandes RA, Paula ECA de, Freitas ALM, Nunes DB, Marangon AER, et al. Conduas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2021;13(2):128–35.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: CONITEC; 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Tafamidis_PAF.pdf.
82. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
83. The Joanna Briggs Institute. Checklist for quasi-experimental studies: non-randomized experimental studies [Internet]. JBI; 2017 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Quasi-Experimental_Appraisal_Tool2017_0.pdf.
84. The Joanna Briggs Institute. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies [Internet]. JBI; 2017 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies2017_0.pdf.
85. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, organizadores. GRADE handbook [Internet]. 2013 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
86. 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*. 2020;27(8):1374–81.
87. Luigetti M, Romano A, Mazzeo A, DiPaolantonio A, Bisogni G, Guglielmino V, et al. Inotersen to treat hATTR polyneuropathy: Tolerability and management from two centre experience. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):516.
88. Yarlas A, Lovley A, Brown D, Kosinski M, Vera-Llonch M. Responder analysis for neuropathic impairment and quality-of-life assessment in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the NEURO-TTR study. *J Neurol*. 2022;269(1):323–35.

89. Yarlas A, Lovley A, McCausland K, Brown D, Vera-Llonch M, Conceição I, et al. Early Data on Long-term Impact of Inotersen on Quality-of-Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy: Open-Label Extension of NEURO-TTR. *Neurol Ther.* 2021;10(2):865–86.
90. Yarlas A, Llonch MV, Brown D, Lovley A, Khella S, Karam C. Increase in Polyneuropathy Disability Stage Does Not Predict Neuropathic Progression in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy Receiving Inotersen: Results from the NEURO-TTR Study (2333). *Neurology.* 2021;96(15 Supplement):2333.
91. Yarlas A, Merlini G, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, Guthrie SD, et al. Impact of Inotersen on Subgroups of Patients with Hereditary TTR Amyloidosis: Results from a Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4803–4803.
92. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid.* 2017;24(4):217–23.
93. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid.* 2020;27(1):52–8.
94. Sikora Kessler A, O'Connor S, Pollock M, Guthrie S, McCausland K. E43 Characterizing Treatment Experience Among Patients with Transthyretin Amyloidosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(3-a):S47.
95. Improvement in quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy treated with inotersen in the phase 3 study NEURO-TTR. *Heart Lung.* 2019;48(5):469.
96. 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.* 2020;62(4):502–8.
97. Dyck PJB, Coelho T, Waddington Cruz M, Brannagan TH, Khella S, Karam C, et al. Neuropathy symptom and change: Inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):509–15.
98. Coelho M, Whelan C, Conceição I, Brannagan III T, Wang A, Polydefkis M, et al. Efficacy and Safety With >3 Years of Inotersen Treatment for the Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Eur J Neurol.* 2021;28(suppl 1):71.
99. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTTransform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther.* 2021;10(1):375–89.

100. 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*. 2017;56(5):901–11.
101. Dyck PJ, Turner DW, Davies JL, O'Brien PC, Dyck PJB, Rask CA, et al. Electronic case-report forms of symptoms and impairments of peripheral neuropathy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2002;29(3):258–66.
102. The Joanna Briggs Institute. Critical appraisal checklist for case series [Internet]. Adelaide: JBI; 2017 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf.
103. Dasgupta NR, Falk RH, Drachman BM, Maurer MS, Whelan CJ, Brannagan T, et al. Safety of inotersen treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):909.
104. Gertz M, Khella S, Wang A, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis M, et al. Clinical trial and real-world experience for managing thrombocytopenia in inotersen-treated patients with transthyretin amyloidosis. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s1):S97–8.
105. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
106. Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, et al. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2020. doi:10.1161/JAHA.120.016614. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.016614>.
107. 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;36(5):799–808.
108. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. Cochrane Neuromuscular Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [capturado em 24 jan. 2022]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012395.pub2>.
109. Coelho T. Tafamidis: A novel and effective oral treatment for familial amyloid neuropathies. *Eur J Neurol*. 2012;19(Suppl 1):8.

110. Berk J, Dyck P, Obici L, Zeldenrust S, Sekijima Y, Yamashita T, et al. The diflunisal trial: update on study drug tolerance and disease progression. *Amyloid*. 2011;18(SUPPL. 1):196-197.
111. Adams D, González-Duarte A, O’Riordan W, Yang CC, Yamashita T, Kristen A, et al. Evaluation of Quality of Life and Disability in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Polyneuropathy Following Treatment with Patisiran, An Investigational RNAi Therapeutic: Results from the Phase 3 APOLLO Study. *Neurology*. 2018;90(15 Suppl 1):S31.003.
112. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: MS; 2014.disponível em: Disponível em: Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
113. National Institute for Health and Care Excellence. Inotersen for treating hereditary transthyretin related amyloidosis [ID1242]: evaluation report [Internet]. London: NICE; 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-6782713166>.
114. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Inotersen [Internet]. CADTH: evidence driven. 2020 [capturado em 30 abr. 2020]. Disponível em: <https://cadth.ca/inotersen>.
115. Institute for Clinical and Economic Review. Inotersen and patisiran for hereditary transthyretin amyloidosis: effectiveness and value: final evidence report [Internet]. Boston: ICER; 2018. Disponível em: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/02/ICER_Amyloidosis_Final_Evidence_Report_100418.pdf.
116. 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*. 2019;77(2):96–100.
117. National Institute for Health and Care Excellence. Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis [Internet]. London: NICE; 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9>.
118. 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*. 2015;10:109.
119. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. 2020 [capturado em 20 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.

120. Faria R, Walker S, Palmer S, Corbett M, Stirk L, McDaid C. Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP): Evidence Review Group assessment of manufacturer submission [Internet]. CRD/CHE Technology Assessment Group (Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics), University of York; 2012 [capturado em 29 abr. 2020]. Disponível em: https://www.york.ac.uk/media/crd/Tafamidis%20ERG%20Report_CRDCHE%20September%204%202013.pdf.
121. Schmidt H, Lin H, Agarwal S, Merkel M, Gollob J, Berger A, et al. Impact of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis on Use of Health Care Services: An Analysis of the APOLLO Study. In 2018 [capturado em 30 abr. 2020]. p. 1. Disponível em: http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2018/03/3.-Healthcare-Burden_FINAL-1.pdf.
122. 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 Saúde Pública. 2012;28(7):1223–38.
123. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabelas: projeções da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2019 [capturado em 4 maio. 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

Anexo 1. Bula.

Clicar no ícone para visualizar a bula e ela será enviada junto com as demais referências



Anexo 2. Artigos excluídos após leitura do artigo completo

Tabela 1: Artigos excluídos após leitura do artigo completo

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Benson, 2015 ¹	Treatment of transthyretin (TTR) amyloid cardiomyopathy with an antisense oligonucleotide inhibitor of TTR synthesis	Dados duplicados
Benson, 2017 ²	Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR-specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTRRx)	População
Benson, 2017 ³	Treatment of ATTR cardiomyopathy with a TTR specific antisense oligonucleotide	Dados duplicados
Benson, 2017 ³	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hattr-PN)	Dados duplicados
Benson, 2018 ⁴	Inotersen (transthyretin-specific antisense oligonucleotide) for treatment of transthyretin amyloidosis	Delineamento
Benson, 2019 ⁵	Inotersen treatment for ATTR amyloidosis	Delineamento
Bergemann, 2015 ⁶	The ISIS-ttrrx-CS2 phase 3 study in patients with familial amyloid polyneuropathy: Baseline results of the first 100 patients for the NIS, NIS+7 and mnis+7 using different methods of scoring: identification of consistencies and key differences	Desfechos
Berk, 2018 ⁷	Inotersen improves quality of life and neuropathy in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis with polyneuropathy: Results of the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Berk, 2018 ⁸	Burden of Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy in Patients Enrolled in the Phase 3 Study NEURO-TTR	Dados duplicados
Brannagam, 2019 ⁹	Longterm efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: neurottr open-label extension 2-year update	Dados duplicados
Brannagan, 2018 ¹⁰	Open-label extension of the phase 3 study neuro-ttr to assess the long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis	Desfechos
Brannagan, 2018 ¹¹	Open-label extension of NEURO-TTR study in patients with hereditary transthyretin (hattr) amyloidosis: long-term update	Dados duplicados
Brannagan, 2018 ¹²	Open Label Extension of the Phase 3 Study NEURO-TTR to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Inotersen in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Desfechos
Brannagan, 2019 ¹³	Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: neuro-TTR open-label extension 2-year update	Dados duplicados
Coelho, 2018 ¹⁴	Inotersen improves quality of life and neuropathy in patients with hereditary transthyretin (hattr) amyloidosis with polyneuropathy: results of the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Conceicao, 2018 ¹⁵	Baseline characteristics of patients with hereditary transthyretin (hattr) amyloidosis with polyneuropathy enrolled in the phase 3	Desfechos

	study NEURO-TTR demonstrate significant disease burden	
Damy, 2018¹⁶	Hereditary transthyretin amyloidosis is associated with significant disease burden: analysis of the baseline characteristics of patients from the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Damy, 2018¹⁷	Improvement in quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy treated with inotersen in the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Dasgupta, 2018¹⁸	Potential reversal of transthyretin amyloid cardiomyopathy with TTR specific antisense oligonucleotide therapy	Dados duplicados
Dasgupta, 2019		Delineamento
Dasgupta, 2019¹⁹	Long-term treatment with inotersen and potential improvement of amyloid transthyretin cardiomyopathy	Dados duplicados
Dyck, 2018²⁰	Inotersen improves modified neuropathy impairment score plus 7 (mnis+7) measures in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Dyck, 2018²¹	Inotersen improved quality of life and neuropathy measures across levels of transthyretin reduction (NEURO-TTR)	Dados duplicados
Dick, 2019²²	Modified neuropathy impairment score +7 components and lower limb function responsiveness in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Dados duplicados
Dyck, 2019²³	Responsiveness of neuropathy symptom and change scores with inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Dados duplicados
Dyck, 2019²⁴	Responsiveness of neuropathy symptom and change (NSC) score components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Dados duplicados
Dyck, 2019²⁵	Responsiveness of mnis+7 components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Dados duplicados
Dyck, 2019²⁶	Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) score components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Dados duplicados
Fine, 2020²⁷	Disease-Modifying Therapy for Transthyretin Amyloidosis: Where to Start? Where to Stop?	Delineamento
Gertz, 2018²⁸	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (NEURO-TTR)	Dados duplicados
Gertz, 2018²⁹	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (NEURO-TTR)	Dados duplicados
Gertz, 2018³⁰	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (NEURO-TTR)	Dados duplicados
Gertz, 2020³¹	Management of thrombocytopenia in patients with hereditary transthyretin amyloidosis treated with inotersen: clinical trial and postmarketing surveillance experience	Dados duplicados
Gertz, 2021³²	Clinical trial and real-world experience for managing thrombocytopenia in inotersen-treated patients with transthyretin amyloidosis	Delineamento
Guthrie, 2020³³	Improvement in Quality of Life in Patients with Hereditary	Dados duplicados

	Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy and Cardiomyopathy Treated with Inotersen in the Phase 3 Study NEURO-TTR	
Leon Cejas, 2020³⁴	Argentinean study in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. An old illness that we need to think	Delineamento
Marques, 2021³⁵	Progressive vitreous deposits during treatment with inotersen for hereditary ATTR amyloidosis	Delineamento
Maurer, 2018³⁶	Inotersen improves quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy: results of the phase 3 study neuro-ttr	Dados duplicados
Maurer, 2021³⁷	Evaluation of the Efficacy and Safety of AKCEA-TTR-LRx (ION-682884) in Patients with Transthyretin-mediated Amyloid Cardiomyopathy: The CARDIO-TTRransform Study	Delineamento
Mickle, 2019³⁸	The Effectiveness and Value of Patisiran and Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Delineamento
Moshe-Lilie, 2019³⁹	TTR knockdown therapy in patients with HATTR amyloidosis who have disease progression despite liver transplant	Desfechos
Narayanan, 2020⁴⁰	Underlying Immune Disorder May Predispose Some Transthyretin Amyloidosis Subjects to Inotersen-Mediated Thrombocytopenia	Desfechos
Obici, 2018⁴¹	Inotersen improved quality of life, polyneuropathy and cardiomyopathy in a diverse group of patients with hereditary transthyretin amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Plante-Bordeneuve, 2018⁴²	Long-term efficacy and safety of Inotersen in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis treated in the open-label extension of the phase-3 study NEURO-TTR	Desfechos
Polydefis, 2018⁴³	Inotersen improves norfolk quality of life-diabetic neuropathy (Norfolk QOL-DN) measures in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Polydefis, 2018⁴⁴	Inotersen improves norfolk quality of life-diabetic neuropathy measures in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the phase 3 study neuro-TTR	Dados duplicados
Russo, 2021⁴⁵	Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area	Delineamento
Sidiqi, 2019⁴⁶	Two types of amyloidosis presenting in a single patient: a case series	Intervenção
Sikora Kessler, 2018⁴⁷	Impact of inotersen on condition-specific quality of life (qol) for patients with hATTR amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial	Dados duplicados
Vera-Llonch, 2021⁴⁸	Inotersen delays impairments in functioning and daily activities for three years in hereditary transthyretin amyloidosis	Dados duplicados
Vera-Llonch, 2021⁴⁹	Long-term impact of inotersen on neuropathy-related quality of life for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Dados duplicados
Viney, 2021⁵⁰	AKCEA-TTR-LRx, a follow-on compound of inotersen, is being developed for hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy (hATTR-PN)	Delineamento

Vita, 2018⁵¹	Inotersen improved Norfolk quality of life-diabetic neuropathy (Norfolk QOL-DN) measures in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis treated in the phase-3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Wang, 2017⁵²	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (neuro-TTR)	Dados duplicados
Whelan, 2018⁵³	Inotersen improves quality of life, polyneuropathy, and cardiomyopathy in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: Results of the phase 3 study NEURO-TTR	Dados duplicados
Yarlas, 2018⁵⁴	Impact of inotersen on generic health-related quality of life for patients with hATTR amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial	Dados duplicados
Yarlas, 2018⁵⁵	Analysis of responses to sf-36v2 items for patients with hATTR amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial	Dados duplicados
Yarlas, 2018⁵⁶	Impact of inotersen on functioning and activities of daily living for patients with hereditary TTR Amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial	Dados duplicados
Yarlas, 2019⁵⁷	The impact of disease and treatment on generic health-related quality of life in patients with hATTR amyloidosis: sf-36v2 results from a double-blind placebocontrolled trial of inotersen	Dados duplicados
Yarlas, 2019⁵⁸	Association between clinical outcomes and quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis	Dados duplicados
Yarlas, 2020⁵⁹	Long-term impact of inotersen on healthrelated quality-of-life for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: data from an open-label extension study at two years	Dados duplicados
Yarlas, 2020⁶⁰	Long-term impact of inotersen on health-related quality-of-life for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: neuro-TTR open-label extension at two years	Dados duplicados
Yarlas, 2020⁶¹	Responder analysis for neuropathic assessments in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Dados duplicados
Yarlas, 2020⁶²	Responder analysis for the modified neuropathy impairment score + 7 and the norfolk-quality of life-diabetic neuropathy questionnaire in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Dados duplicados
Yu, 2020⁶³	Immunogenicity Assessment of Inotersen, a 2-O-(2-Methoxyethyl) Antisense Oligonucleotide in Animals and Humans: effect on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety	Desfechos

1. Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin (TTR) amyloid cardiomyopathy with an antisense oligonucleotide inhibitor of TTR synthesis. Orphanet J Rare Dis. 2015;10(Suppl 1):P7.
2. Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR-specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTR_{Rx}). Amyloid. 2017;24(sup1):134–5.

3. Benson M, Waddington-Cruz M, Wang A, Polydefkis M, Plante-Bordeneuve V, Berk J, et al. Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(S1):6–7.
4. Benson MD, Dasgupta NR, Monia BP. Inotersen (transthyretin-specific antisense oligonucleotide) for treatment of transthyretin amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;9(1):25–30.
5. Benson MD. Inotersen treatment for ATTR amyloidosis. *Amyloid.* 2019;26(sup1):27–8.
6. Bergemann R, Ackermann E, Monia B, Shenker A, Dyck P. The ISIS-TTRRx-CS2 phase 3 study in patients with familial amyloid polyneuropathy: Baseline results of the first 100 patients for the NIS, NIS+7 and mNIS+7 using different methods of scoring: identification of consistencies and key differences. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(Suppl 1):O22.
7. Berk JL, Coelho T, Wang AK, Waddington-Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Inotersen Improves Quality of Life and Neuropathy in Patients with Hereditary Transthyretin (HATTR) Amyloidosis with Polyneuropathy: Results of the Phase 3 Study Neuro-TTR. *Value health.* 2018;21:S202.
8. Berk J, Wang AK, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Burden of Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy in Patients Enrolled in the Phase 3 Study NEURO-TTR (P1.331). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement):P1.331.
9. Brannagan T, Cruz MW, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Khella S, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: NEURO-TTR Open-Label Extension 2-Year Update (S27.008). *Neurology.* 2019;92(15 Supplement):S27.008.
10. Brannagan T, Wang A, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, Scheinberg M, et al. Open-label extension of the phase 3 study neuro-ttr to assess the long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2018;58(S2):S54.
11. Brannagan T, Wang AK, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, et al. Open-label extension of NEURO-TTR study inpatients with hereditary transthyretin (hATTR)amyloidosis: Long-term update. *J Peripher Nerv Syst.* 2018;23(4):385–6.

12. Brannagan T, Wang AK, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Open Label Extension of the Phase 3 Study NEURO-TTR to Assess the Long-term Efficacy and Safety of Inotersen in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (P1.324). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement):P1.324.
13. Brannagan T, Cruz MW, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Khella S, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: 2-Year Results From the NEURO-TTR Open-Label Extension Study. In Berlin: AKCEA; 2019. p. 1.
14. Coelho T, Wang A, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, Scheinberg M, et al. Inotersen improves quality of life and neuropathy in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy: results of the phase 3 study NEURO-TTR. *Eur J Neurol*. 2018;25(S2):376.
15. Conceição I, Berk J, Wang A, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis M, et al. Baseline characteristics of patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy enrolled in the phase 3 study NEURO-TTR demonstrate significant disease burden. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):375.
16. Damy T, Maurer MS, Heitner SB, Drachman BM, Whela CJ, Judge DP, et al. P685 - Hereditary transthyretin amyloidosis is associated with significant disease burden: analysis of the baseline characteristics of patients from the phase 3 study NEURO-TTR. *Eur Heart J*. 2018;39(suppl_1):ehy564.P685.
17. Damy TT, Maurer M, Heitner S, Drachman B, Whelan C, Judge D, et al. Improvement in quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy treated with inotersen in the phase 3 study NEURO-TTR. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(S1):230.
18. Dasgupta NR, Benson MD. Potential Reversal of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy with Ttr Specific Antisense Oligonucleotide Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;71(11 Supplement):A660.
19. Dasgupta NR, Benson MD. Long-term treatment with inotersen and potential improvement of amyloid transthyretin cardiomyopathy. In Athens: European Society of Cardiology; 2019 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: <https://esc365.escardio.org/Congress/Heart-Failure-2019-6th-World-Congress-on->

Acute-Heart-Failure/Poster-Session-1-Pharmacology-and-Pharmacotherapy/193982-long-term-treatment-with-inotersen-and-potential-improvement-of-amyloid-transthyretin-cardiomyopathy.

20. Dyck P, Litchy W, Wang A, Cruz MW, Polydefkis M, Scheinberg M, et al. Inotersen improves modified neuropathy impairment score plus 7 (mnis+7) measures in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR. *Muscle Nerve*. 2018;58(Suppl. 2):S55.
21. Dyck P, Wang A, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis M, Gertz M, et al. Inotersen improved quality of life and neuropathy measures across levels of transthyretin reduction (NEURO-TTR). *J Peripher Nerv Syst*. 2018;23(4):305.
22. Dyck PJ, Kincaid J, Wiessman J, Polydefkis M, Litchy W, Mauermann M, et al. Modified neuropathy impairment score +7 components and lower limb function responsiveness in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;60(SUPPL 1):S66.
23. Dyck PJB, Coelho T, Cruz MW, Brannagan T, Khella S, Karam C, et al. Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) Score Components in Inotersen Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy (P3.9-060). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement):P3.9-060.
24. Dyck PJB, Coelho T, Cruz MW, Brannagan T, Khella S, Karam C, et al. Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) Score Components in Inotersen Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy. In *Pennsylvania: AAN; 2019* [capturado em 26 abr. 2020]. Disponível em: http://indexsmart.mirasmart.com/AAN2019/SearchResults.php?Topic=&Session_Name=&Author=&Title=Responsiveness+of+Neuropathy+Symptom+and+Change+%28NSC%29+Score+Components+in+Inotersen+Treatment+of+Hereditary+Transthyretin+Amyloidosis+Polyneuropathy.
25. Dyck PJB, Kincaid JC, Wiesman JF, Polydefkis M, Litchy WJ, Mauermann ML, et al. Responsiveness of mNIS+7 components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2019;26(Suppl. 1):714.

26. Dyck PJB, Coelho T, Cruz MW, Brannagan T, Khella S, Karam C, et al. Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) score components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2019;26(Suppl. 1):715.
27. Fine NM. Disease-Modifying Therapy for Transthyretin Amyloidosis. *JACC: Case Reports.* 2020;2(13):2128–30.
28. Gertz M, Wang A, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, Scheinberg MA, et al. Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (NEURO-TTR). *Muscle Nerve.* 2018;58(Suppl. 2):S55.
29. Gertz M, Wang AK, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Safety and Efficacy of Inotersen in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy (NEURO-TTR) (N2.001). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement):N2.001.
30. Gertz M, Wang A, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, et al. Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (NEURO-TTR). *J Peripher Nerv Syst.* 2018;23(4):399–400.
31. Gertz M, Khella S, Wang A, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis M, et al. Management of thrombocytopenia in patients with hereditary transthyretin amyloidosis treated with inotersen: clinical trial and postmarketing surveillance experience. *Eur J Neurol.* 2020;27:404-405.
32. Gertz M, Khella S, Wang A, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis M, et al. Clinical trial and real-world experience for managing thrombocytopenia in inotersen-treated patients with transthyretin amyloidosis. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(s1):S97–8.
33. Guthrie S. Improvement in Quality of Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy and Cardiomyopathy Treated with Inotersen in the Phase 3 Study NEURO-TTR. *Heart & Lung.* 2020;49(2):209.
34. Leon Cejas L, Calandra C, Conti ME, Aguirre F, Rodriguez A, Landricina P, et al. Argentinean Study in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. “An old illness that we need to think”. *Eur J Neurol.* 2020;27(S1):405.
35. Marques JH, Coelho J, Menéres MJ, Beirão JM. Progressive vitreous deposits during treatment with inotersen for hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid.* 2021;28(4):275–6.

36. Maurer MS, Heitner S, Drachman B, Whelan C, Guthrie S, Tai L, et al. Inotersen improves quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy: results of the phase 3 study neuro-ttr. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11, Supplement):A658.
37. Maurer M, Benson M, Michela B, Buchele G, Falk R, Geary R, et al. P010. Evaluation of the Efficacy and Safety of AKCEA-TTR-LRx (ION-682884) in Patients with Transthyretin-mediated Amyloid Cardiomyopathy: The CARDIO-TTRansform Study. *Heart & Lung*. 2021;50(4):565–6.
38. Mickle K, Lasser KE, Hoch JS, Cipriano LE, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Patisiran and Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *JMCP*. 2018;25(1):10–5.
39. Moshe-Lilie O, Dimitrova D, Heitner SB, Karam C. TTR Knockdown Therapy in Patients with hATTR Amyloidosis Who Have Disease Progression despite Liver Transplant. In Pennsylvania: AAN; 2019 [capturado em 26 abr. 2020]. Disponível em: <http://indexsmart.mirasmart.com/AAN2019/index.php>.
40. Narayanan P, Curtis BR, Shen L, Schneider E, Tami JA, Paz S, et al. Underlying Immune Disorder May Predispose Some Transthyretin Amyloidosis Subjects to Inotersen-Mediated Thrombocytopenia. *Nucleic Acid Ther*. 2020;30(2):94–103.
41. Obici L, Whelan CJ, Drachman BM, Heitner SB, Maurer MS, Damy T, et al. P684 - Inotersen improved quality of life, polyneuropathy and cardiomyopathy in a diverse group of patients with hereditary transthyretin amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR. *Eur Heart J*. 2018;39(suppl_1):ehy564.P684.
42. Plante-Bordeneuve V, Brannagan T, Wang A, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis M, et al. Long-term efficacy and safety of Inotersen in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis treated in the open-label extension of the phase-3 study NEURO-TTR. *Eur J Neurol*. 2018;25(Suppl. 2):30.
43. Polydefkis M, Cruz MW, Dyck P, Scheinberg MA, Berk J, Barroso F, et al. Inotersen Improves Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) measures in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR. *Muscle Nerve*. 2018;58(Suppl. 2):S54.

44. Polydefkis MJ, Coelho T, Cruz MW, Dyck PJ, Scheinberg M, Plante-Bordeneuve V, et al. Inotersen Improves Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy Measures in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy in the Phase 3 Study NEURO-TTR (S5.006). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement):S5.006.
45. Russo M, Gentile L, Di Stefano V, Di Bella G, Minutoli F, Toscano A, et al. Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area. *Brain Sciences*. 2021;11(5):545.
46. Sidiqi MH, McPhail ED, Theis JD, Dasari S, Vrana JA, Drosou ME, et al. Two types of amyloidosis presenting in a single patient: a case series. *Blood Cancer Journal*. 2019;9(3):1–7.
47. Sikora Kessler A, Yarlal A, Lovley A, Guthrie S, Pollock M, White M. PND150 - Impact of inotersen on condition-specific quality of life (QoL) for patients with HATTR amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial. *Value health*. 2018;21:S354.
48. Vera-Llonch M, Yarlal A, Coelho T, McCausland K, Lovley A, Conceição I, et al. Inotersen Delays Impairments in Functioning and Daily Activities for Three Years in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s1):S89–90.
49. Vera-Llonch M, Yarlal A, Coelho T, Yarlal A, Pollock M, McCausland K, et al. Long-Term Impact of Inotersen on Neuropathy-Related Quality of Life for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s1):S87.
50. Viney N, Obici L, Ando Y, Gillmore J, Monteiro C, Viney N, et al. AKCEA-TTR-LRx, A Follow-On Compound Of Inotersen, Is Being Developed For Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy (hATTR-PN). *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s1):S117–8.
51. Vita G, Polydefkis M, Coelho T, Cruz MW, Dyck P, Scheinberg M, et al. Inotersen improved Norfolk quality of life–diabetic neuropathy (Norfolk QOL-DN) measures in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis treated in the phase-3 study NEURO-TTR. *Eur J Neurol*. 2018;25(Suppl. 2):568–9.
52. Wang AK, Coelho T, Waddington-Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Scheinberg M, et al. Safety and Efficacy of Inotersen in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy (NEURO-TTR). *Ann Neurol*. 2017;82(S21):S108–9.

53. Whelan C, Drachman B, Heitner S, Maurer M, Damy T, Judge D, et al. Inotersen improves quality of life, polyneuropathy, and cardiomyopathy in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: results of the phase 3 study NEURO-TTR. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(Suppl. 1):361.
54. Yarlas A, Sikora Kessler A, Lovley A, Guthrie S, Pollock M, White M. PND152 - Impact of inotersen on generic health-related quality of life for patients with HATTR amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial. *Value health.* 2018;21:S354.
55. Yarlas A, Kessler AS, Lovley A, Guthrie S, Pollock M, White MK. PND153 - Analysis of responses to sf-36v2 items for patients with hATTR amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial. *Value health.* 2018;21:S354.
56. Yarlas A, Merlini G, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, Guthrie SD, et al. Impact of Inotersen on Functioning and Activities of Daily Living for Patients with Hereditary TTR Amyloidosis: Results from a Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4812–4812.
57. Yarlas A, Lovley A, Guthrie SD, Pollock M, Kessler AS, Coelho T, et al. The impact of disease and treatment on quality of life as assessed by the Norfolk Quality of Life Questionnaire in hereditary transthyretin amyloidosis relative to diabetic neuropathy. *Eur J Neurol.* 2019;26(S1):713.
58. Yarlas A, Guthrie S, Pollock M, Lovley A, White MK. PRO59 - Association between clinical outcomes and quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Value health.* 2019;22:S346.
59. Yarlas A, Lovley A, Pollock M, Llonch M. Long-term impact of inotersen on healthrelated quality-of-life for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: data from an open-label extension study at two years. *Muscle Nerve.* 2020;62(SUPPL 1):S86-.
60. Yarlas A, Lovley A, Pollock M, Llonch MV. Long-Term Impact of Inotersen on Health-Related Quality-of-Life for Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: NEURO-TTR Open-Label Extension at Two Years (4640). *Neurology.* 2020;94(15 Supplement):4640.

61. Yarlas A, Lovley A, Vera-Llonch M. Responder analysis for neuropathic assessments in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25(4):478.
62. Yarlas A, Lovley A, Llonch MV. Responder analysis for the modified neuropathy impairment score + 7 and the norfolk-quality of life-diabetic neuropathy questionnaire in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neurology* [Internet]. 2020;94(15). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633067104&from=export>.
63. Yu RZ, Wang Y, Norris DA, Kim T-W, Narayanan P, Geary RS, et al. Immunogenicity Assessment of Inotersen, a 2'-O-(2-Methoxyethyl) Antisense Oligonucleotide in Animals and Humans: Effect on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety. *Nucleic Acid Therapeutics.* 2020;30(5):265–75.

Anexo 3. REAL WORLD DATA – DATASUS.

Apesar dos avanços da PAF-TTR nas últimas décadas, ainda pouco se sabe sobre a utilização dos tratamentos para a doença no Brasil. O tafamidis, estabilizador seletivo da proteína TTR, foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento de PAF-TTR apenas em estágio 1 no SUS, sua aprovação aconteceu em janeiro de 2018, porém os primeiros dados disponíveis sobre a sua dispensação são apenas provenientes de novembro de 2019.

O DATASUS disponibiliza informações que podem servir para subsidiar análises objetivas da situação sanitária, tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde. A mensuração do estado de saúde da população é uma tradição em saúde pública.

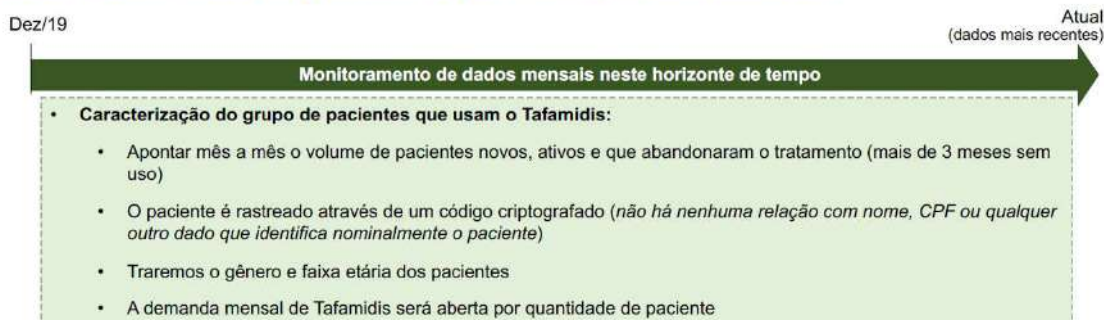
Sabendo da importância dos dados de mundo real na elaboração de análises farmacoeconômicas, foi contratada a empresa Heads in Health, para a elaboração da inteligência dos dados do DATASUS. Para isso foi realizado o monitoramento da evolução da demanda de Tafamidis no SUS, desde novembro de 2019 até maio de 2021.

Vale ressaltar que o paciente é rastreado através de um código criptografado e que não permite qualquer identificação dos dados pessoais protegidos pela LGPD (Lei Geral de Proteção de Dados) e que este projeto utilizou bases públicas do SUS/CNES.

11.1. Metodologia

Foi realizado uma busca pelo procedimento 06.04.54.006-0 - TAFAMIDIS 20 MG CÁPSULA e CID 10. E85.1 (Amiloidose Heredofamiliar Neuropática), com o objetivo de Monitorar a **Jornada de acesso ao tratamento pelos pacientes que utilizam Tafamidis e a evolução da respectiva demanda no SUS.**

Dados monitorados na jornada do paciente que usa Tafamidis



11.2. Resultados

Os dados foram coletados mês a mês no DATASUS, pacientes que tiveram dispensação para o medicamento (procedimento) Tafamidis 06.04.54.006-0, foram apontados. Os dados foram detalhados como ativos, naive, Drop out/Suspenso e retorno.

- Tafamidis Ativo são todos os pacientes que estão recebendo a medicação naquele mês vigente.
- Tafamidis Naive são os pacientes que iniciaram o recebimento da medicação naquele mês, vigente.
- Tafamidis drop out/ Suspenso foram todos os pacientes que ficaram 3 meses sem receber a medicação, assumiu-se como premissa o período de três meses. Não há como saber o motivo da suspensão do tratamento, mas vale mencionar que há na literatura um alto índice de não resposta ao tafamidis e **subeintende-se** que seja esse o motivo.
- Tafamidis Retorno – são pacientes que após mais de 3 meses sem receber a medicação, retorna ao uso do tratamento, podendo esse ser critério de logística ou escolha do médico prescritor.

Os dados extraídos do DATASUS, podem ser vistos na tabela a seguir:



PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rua Conceição de Monte Alegre nº 198– 17º
andar - São Paulo / SP, CEP: 04568-010
www.ptcbio.com

PRODUTO	201911	201912	202001	202002	202003	202004	202005	202006	202007	202008	202009	202010	202011	202012	202101	202102	202103	202104	202105
TAFAMIDIS ATIVO	84	116	140	152	174	177	178	179	195	188	200	210	221	227	233	243	258	262	272
TAFAMIDIS NAÏVE	0	32	24	14	22	5	5	5	19	2	11	12	12	7	7	10	20	7	13
TAFAMIDIS drop out / SUSPENSO	0	0	0	2	0	2	4	4	4	9	1	3	3	2	1	2	5	5	5
TAFAMIDIS RETORNO	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3	1	0	2	0	2	2
TOTAL ATIVO	84	116	140	152	174	177	178	179	195	188	200	210	221	227	233	243	258	262	272

Algumas análises foram realizadas para melhor compreender a evolução dos pacientes em tratamento com tafamidis no SUS. Optou-se por realizar análises com o ano fechado de 2020, sendo considerados os dados de janeiro de 2020 a dezembro de 2020, porém novas análises podem ser realizadas com os dados acima apresentados.

No período pré-selecionado foi identificado 256 pacientes únicos, dos quais 138 eram virgens de tratamento (Naive), 34 pacientes interromperam o tratamento por mais de 3 meses sendo estes chamados de “drop out”, desses pacientes 7 retornaram para o tratamento nos próximos meses, sendo assim 27 pacientes (20% dos pacientes que iniciaram o tratamento em 2020) suspenderam o tratamento com tafamidis no ano de 2020.

