

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Tratamento de tratamento de polineuropatia de fase 1 ou 2 em adultos com amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

25/05/2020

---

## TEGSEDI (INOTERSEN)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 13/05/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Inotersen

Nome do medicamento: Tegsedi

Apresentação(ões): Embalagem contendo 4 seringas pré-cheias com 284 mg/1.5 ml de solução injetável – n.º de registo: 5764436

Titular da AIM: Akcea Therapeutics Ireland Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tegsedi (inotersen) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes com hATTR no estágio 2 de polineuropatia e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis.*

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado, de magnitude não quantificável, do inotersen em comparação com os cuidados padrão, na população com hATTR no estágio 2 de polineuropatia, e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou que apresentam hipersensibilidade aos componentes incluídos na cápsula do tafamidis.

Não foi possível avaliar como é que o inotersen se compara com a transplantação hepática, nos doentes com hATTR e neuropatia em estadio 1.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Tegsedi no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) é uma doença hereditária, multissistémica (com particular relevância sob forma de polineuropatia e cardiomiopatia), degenerativa, de transmissão autossómica dominante, que se manifesta na idade adulta e cuja progressão, sem tratamento, pode ser fatal na primeira década da doença.

Fisiologicamente a proteína transtirretina é produzida e secretada pelo fígado, podendo transportar tiroxina e retinol. A sintomatologia e história natural da doença são bastante heterogéneas, mas do ponto de vista fisiopatológico as diferentes mutações da transtirretina que podem causar a doença (sendo Val30Met a mais frequente) têm como consequência comum a alteração da conformação proteica, com deposição amiloide sobretudo nos nervos, coração e trato gastro-intestinal, sendo esta acumulação progressiva de proteínas fibrilares insolúveis responsável pela disfunção progressiva de órgão. No que concerne a polineuropatia as manifestações são sensitivas e motoras (condicionando a marcha e atividades de vida diária), bem como autonómicas (com repercussão cardiovascular, gastrointestinal e esfinteriana).

Das múltiplas classificações da doença, assume particular relevância o estadiamento consoante a capacidade ambulatória: estadio 1 - marcha autónoma, estadio 2 – marcha com auxiliares da marcha, estadio 3 – acamado ou deslocação em cadeira de rodas.

Estima-se que em todo o mundo haja cerca de 10 000 doentes com este tipo de polineuropatia, com grande variabilidade geográfica, sendo Portugal um dos países com maior número de doentes (a primeira descrição desta doença é aliás portuguesa, por Corino de Andrade). A epidemiologia portuguesa de polineuropatia por amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) foi recentemente estimada, com uma incidência de 71 novos casos por ano (2016) e uma prevalência de 22,93/ 100 000 habitantes (2016), correspondendo a um total de 1865 doentes em Portugal, com uma mediana de idade de  $52.3 \pm 15.4$  anos. 1 Não se dispõe, no entanto de dados epidemiológicos sobre o número de doentes em Portugal correspondentes aos estádios 1 e 2.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

A literatura médica é parca no que concerne a carga da doença, mas alguns dados da história natural são razoavelmente objetivos. Se não tratada, esta doença é fatal na primeira década após o aparecimento de sintomas. Em termos de qualidade de vida, embora não quantificada, a própria classificação da doença em doentes com ou sem capacidade ambulatoria ilustra a incapacidade potencial significativa da doença e a necessidade de apoio de terceiros, cuidadores.

O primeiro tratamento modificador da história natural foi o transplante hepático, indicado inicialmente para doentes em estadio 1, com significativo impacto positivo na morbi-mortalidade, mas com toda a carga de doença associada ao próprio transplante.

Mais recentemente houve a introdução de um medicamento também para o estadio 1, considerado primeira linha face ao transplante, tafamidis, com redução de mortalidade, mas não está disponível informação quanto ao impacto quantificável em termos de carga da doença.

Um estudo por questionário documentou 42,9% com esta doença desempregados e, dos empregados, 11,8% mencionando absentismo e 38,5% disfunção no trabalho devido à doença. No que concerne aos cuidadores, por vezes também com a mesma doença, apenas 33% estão empregados.

Um outro estudo centrado no percurso de vida dos doentes e realizado em Portugal, concluiu que os doentes contactam com a carga da doença desde a infância, mormente como cuidadores dos pais doentes ou com a morte precoce dos progenitores afetados pela doença, com impacto no psicopatológico marcado desde a infância.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Tegsedi é um oligonucleotido antisense, que se liga seletivamente ao RNAm da transtirretina, inibindo a síntese da proteína transtirretina humana, quer a normal quer a mutada. Presume-se que a menor produção de transtirretina a nível hepático, acarrete por sua vez uma menor deposição tissular multissistémica, com eventual limitação do desenvolvimento sintomático.

Os tratamentos atualmente disponíveis para a doença são, além do tratamento sintomático, o transplante hepático e o tafamidis, ambos propostos para estadio 1, sendo o inotersen o único para estadio 2. Em termos de mecanismo de ação o inotersen e o transplante hepático limitam a produção

## TEGSEDI (INOTERSEN)

de transtirretina (o inotersen quer a nativa, quer a mutada, o transplante apenas a mutada) e o tafamidis posiciona-se como limitante da formação de monómeros, por sua vez precursores dos depósitos fibrilares. Assim pode-se considerar que o inotersen preenche uma lacuna terapêutica, quer no estadio da doença em que pode ser aplicado, quer no mecanismo de ação.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	<b>Indicação/sub-população</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador</b>
<b>1</b>	Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1 que não respondem, que apresentam intolerância, ou não são elegíveis para tafamidis	<b>Inotersen</b>	<b>Transplante hepático</b> <b>Tratamento de suporte</b>
<b>2</b>	Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 2	<b>Inotersen</b>	<b>Tratamento suporte</b>

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

#### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos pela encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”. Foram considerados críticos os *outcomes* que previsivelmente podem modificar o sentido da avaliação.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<b>Medidas de eficácia</b>	
Neuropatia	Crítico
Qualidade de vida	Crítico
Capacidade para a marcha	Crítico
Variação nos exames eletrofisiológicos (ex.EMG)	Importante
Recurso não programado serviços saúde (consulta, urgência, internamentos)	Importante
Necessidade de apoio de terceiros AVD	Importante
Capacidade para desempenho das AVD	Crítico
Mortalidade	Crítico
<b>Medidas de Segurança</b>	
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Crítico

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### ESTUDO ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR)

#### Desenho de estudo

O estudo ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 10 países (Portugal incluído), de fase 2/3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 172 doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 (doente ambulatorio), ou estadio 2 (doente ambulatorio com assistência), por amiloidose transtirretina hereditária, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-cutânea de inotersen 300 miligramas (n=112), ou placebo (n=60), e avaliou a neuropatia (através do modified Neuropathy Impairment Score+7 – mNIS+7) e a qualidade de vida (através do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QOL-DN*).

O desenho de estudo está representado nas Figuras 1 e 2.



Fig. 1 – Desenho do estudo

## TEGSEDI (INOTERSEN)

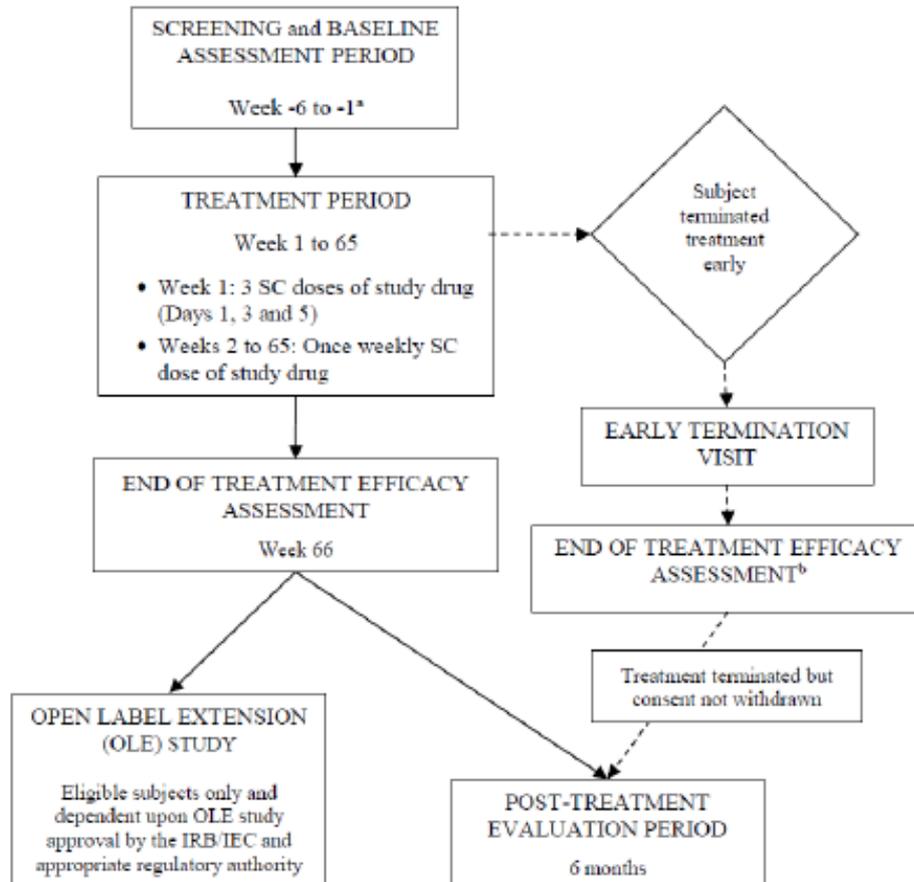


Fig. 2 – Desenho do estudo

### Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 18 e 82 anos, apresentarem polineuropatia em estadio 1 (doente ambulatorio), ou estadio 2 (doente ambulatorio com assistência), por amiloidose transtirretina hereditária (hATTR-PN), com presença documentada de depósitos amiloides na biópsia, apresentarem uma variante TTR por genotipagem, terem uma pontuação NIS (*Neuropathy Impairment Score*) entre 10 e 130, e aceitarem tomar suplementos de vitamina A.

Em Portugal, Alemanha e Argentina, os doentes em estadio 1 tinham também de cumprir um dos seguintes critérios: apresentarem falência com tafamidis, ser intolerantes ao tafamidis, ou não serem elegíveis para tafamidis.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Foram excluídos os doentes que apresentassem transaminases (alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase) superior a 1,9 vezes o limite superior do normal; bilirrubina superior a 1,5 vezes o limite superior do normal; contagem de plaquetas inferior a 125x10<sup>9</sup>/litro; proteinúria superior a 1,0 grama nas 24 horas; presença de hematúria definida como superior a 5 eritrócitos por campo em grande ampliação; ou função tiroideia anormal.

Foram também excluídos os doentes com níveis de retinol abaixo do limite inferior do normal; com hipertensão não controlada (pressão arterial superior a 160/100 mm Hg; apresentando serologia positiva para VIH, hepatite B, ou hepatite C; que apresentassem um índice de Karnofsky igual ou inferior a 50; com insuficiência renal com um eGFR (CKD-EPI) inferior a 60 mililitros por minuto por metro quadrado de superfície corporal; com diabetes de tipo 1 ou tipo 2; com outras causas de neuropatia autonómica ou periférica; se previamente tratados com tafamidis, tinham de descontinuar o tratamento duas semanas antes; submetidos previamente a transplantação hepática ou candidatos a transplantação hepática; com insuficiência cardíaca classe 3 ou 4; com amiloidose primária conhecida; com uma sobrevivência esperada inferior a 2 anos; com neoplasias nos últimos 5 anos; ou com infeções ativas requerendo antibióticos ou antivirais.

### Randomização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram randomizados numa relação de 2:1, através de um sistema de web/voz interativo, para receberem uma injeção subcutânea de inotersen (n=112), ou placebo (n=60). O estudo teve um desenho em dupla ocultação.

O estudo foi desenhado para incluir 50% dos doentes em estadio 1 e 50% em estadio 2. A randomização foi feita por blocos, estratificada de acordo com tratamento prévio (tratamento com tafamidis ou dilunisal vs não tratamento), estadio da doença (doença em estadio 1 vs estadio 2), e tipo de mutação (V30M TTR vs não V30M TTR).

### Procedimentos

Os doentes foram randomizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção subcutânea de inotersen sódico 300 miligramas (n=112), ou placebo (n=60), e avaliou a neuropatia (através do *modified Neuropathy Impairment Score+7 – mNIS+7*) e a qualidade de vida (através do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QOL-DN*).

## TEGSEDI (INOTERSEN)

O inotersen e o placebo estavam contidos em frascos contendo 1,5 mililitros de solução. O frasco do fármaco ativo continha uma solução com 189 miligramas por mililitro de inotersen (conteúdo total 284 mg de inotersen), correspondendo a 300 miligramas de inotersen sódico (daqui em diante designado por “inotersen”).

Foi administrado inotersen 300 miligramas por via subcutânea, nos dias 1, 3 e 5 da semana 1, e depois uma vez por semana da semana 2 à semana 65. Os doentes que interromperam precocemente o estudo fizeram a visita de avaliação final no prazo de 14 dias.

Nas semanas que incluíram uma visita clínica, o fármaco foi administrado na clínica. Nas semanas em que a administração do fármaco não coincidiu com a visita clínica, o fármaco foi administrado pelo pessoal do centro, ou pelo doente ou cuidadores em casa.

O estudo teve depois um período de 6 meses de avaliação após terminar o tratamento.

Para além do fármaco de estudo, os doentes tomavam suplementos orais de vitamina A (3.000 UI diários de vitamina A). Foi usada a vitamina A disponível no mercado, como um suplemento isolado, ou como parte de comprimidos multivitamínicos.

O *modified Neuropathy Impairment Score+7* (mNIS+7) foi aplicado no basal (duas vezes), na semana 35, e na semana 66 (duas vezes). O valor basal e da semana 66 foi a média das duas determinações. Nos doentes que participaram no período de extensão o mNIS+7 foi também efetuado na semana 91.

O mNIS+7 foi avaliado por neurologistas independentes, que não participaram em nenhuma outra atividade do estudo, e que desconheciam os grupos de tratamento a que os doentes estavam alocados.

O questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QOL-DN* foi também aplicado no basal, na semana 35, e na semana 66 e, nos doentes que participaram no período de extensão foi também efetuado na semana 91.

O mNIS+7 tem oito componentes, e consiste de duas pontuações compostas: pontuação composta NIS, que inclui os componentes nervos cranianos, fraqueza muscular, reflexos e sensibilidade

## TEGSEDI (INOTERSEN)

(máximo 244 pontos) e pontuação composta modificado +7 que inclui os componentes frequência cardíaca com respiração profunda, testes de condução nervosa, pressão ao toque, e calor-dor (máximo 102,32 pontos). Assim, a pontuação do mNIS+7 pode variar entre -22,3 e 346,3, com as pontuações mais altas indicando pior função. Assim, o mNIS+7 consiste em dados do exame neurológico e de eletrofisiologia nervosa.

O questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* é um questionário de autopreenchimento, com 35 questões. Pode ser utilizada uma pontuação composta (QoL total), ou uma pontuação em cada um dos 5 subdomínios (capacidade física/neuropatia de grandes fibras, atividades da vida diária, sintomas, neuropatia de pequenas fibras, e neuropatia autonómica. A pontuação do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* pode variar entre -4 e 136, com as pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida. Assim, o *Norfolk QoL-DN* é uma avaliação subjetiva do efeito de alterações autonómicas e de neuropatia periférica nos sintomas da doença e capacidade funcional do doente.

A presença de cardiomiopatia foi definida pelo diagnóstico de cardiomiopatia por amiloidose transtirretina à entrada no estudo, ou pelos seguintes critérios: espessura do septo interventricular com pelo menos 13 milímetros por ecocardiograma transtorácico no basal e ausência de história de hipertensão persistente.

Estes dados podem ser observados na Tabela 3.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

### A) mNIS+7

Test	Component	Minimum Score	Maximum Score
NIS	Cranial Nerves	0	40
	Muscle Weakness	0	152
	Reflexes	0	20
	Sensation	0	32
Modified +7	Heart Rate Deep Breathing†	-3.72	3.72
	Nerve Conduction†	-18.6	18.6
	Touch Pressure	0	40
	Heat-Pain	0	40
<b>mNIS+7*</b>	<b>Composite</b>	<b>-22.3</b>	<b>346.3</b>

\* The mNIS+7 composite scoring scale was -22.3 to 346.3 points (the higher the score, the less function). A two-point change in the NIS+7 score has been defined as the minimal clinically meaningful change detectable.<sup>3,4</sup> A decrease in score indicated an improvement. † Based on standard normal deviates (nds).

### B) Norfolk QoL-DN

Domain	Items <sup>1,2</sup>	Minimum Score	Maximum Score
Symptoms	Σ (1-7, 9)	0	32
Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy	Σ (8, 11, 13-15, 24, 27-35)	-4	56
Small Fiber Neuropathy	Σ (10, 16-18)	0	16
Large Fiber Neuropathy	Σ (19-21)	0	12
Activities of Daily Living	Σ (12, 22, 23, 25, 26)	0	20
<b>Norfolk QoL-DN*</b>	<b>Total</b>	<b>-4</b>	<b>136</b>

Tabela 3: Escalas de pontuação dos *outcomes* de eficácia primária

# TEGSEDI (INOTERSEN)

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 4.

Study Week	Screen	Baseline Assessments	Treatment (65 Wks)																								EOT Efficacy
			W 1	W 3	W 5	W 8	W 10	W 13	W 15	W 18	W 20	W 23	W 26	W 29	W 32	W 35	W 38	W 41	W 44	W 47	W 50	W 53	W 56	W 59	W 62	W 65	
Study Day	W -42 to -1		D 1	D 3	D 5	D 8	D 10	D 13	D 15	D 18	D 20	D 23	D 26	D 29	D 32	D 35	D 38	D 41	D 44	D 47	D 50	D 53	D 56	D 59	D 62	D 65	D 66
Visit Window (+/- Days)			0 0	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 3	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 7
Informed Consent	X																										
Inclusion/Exclusion	X																										
Medical History	X																										
Height	X																										
HIV, Hepatitis B & C	X																										
Biopsy for Amyloid <sup>2</sup>	X																										
TTR Genotyping <sup>2</sup>	X																										
Study Drug Admin			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Exam	X																										
Vital Signs <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BP <sup>A</sup> , HR, RR, Temp	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG (12-Lead, triplicate)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chemistry Panel (Fasting) <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum Creatinine (Fasting)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Weekly Platelet Monitoring <sup>B</sup>			Weekly Patient Monitoring																								
Urolysis <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24 hour Urine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thyroid Panel <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inflammatory Panel <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PT, aPTT, INR <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complement (C3) <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immunogenicity <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AE & Concoms & Concomitant Procedures	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Study Week	Screen	Baseline Assessments	Treatment (65 Wks)																								EOT Efficacy
			W 1	W 3	W 5	W 8	W 10	W 13	W 15	W 18	W 20	W 23	W 26	W 29	W 32	W 35	W 38	W 41	W 44	W 47	W 50	W 53	W 56	W 59	W 62	W 65	
Study Day	W -42 to -1		D 1	D 3	D 5	D 8	D 10	D 13	D 15	D 18	D 20	D 23	D 26	D 29	D 32	D 35	D 38	D 41	D 44	D 47	D 50	D 53	D 56	D 59	D 62	D 65	D 66
Visit Window (+/- Days)			0 0	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 3	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 7
NIS <sup>5</sup>	X																										
mNIS+7 Assessment <sup>7</sup>	X																										
Norfolk QoL-DN <sup>7</sup>	X																										
SF-36 Questionnaire <sup>A</sup>	X																										
PND Score	X																										
Body Weight (Fasting)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PD Panel (Fasting) <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK Trough <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Trans thoracic ECHO <sup>B</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NT-proBNP <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Retinol (Fasting) <sup>A</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ERG Exam <sup>B</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ophthalmology Exam <sup>B</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SERS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Additional Tests for PK Subgroup Only (n = 20)																											
PK AUC <sub>0-24</sub> Blood	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EOG (12-Lead, triplicate)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complement (C3a, Bb)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PT, INR, aPTT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inflammatory Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabela 4: Procedimentos do estudo

## Outcomes

Os endpoints de eficácia primária foram a variação, entre o basal e a semana 66, na pontuação mNIS+7 e na pontuação total do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

Os endpoints secundários foram a variação, entre o basal e a semana 66, na pontuação do domínio dos sintomas do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (doentes com neuropatia

## TEGSEDI (INOTERSEN)

em estadio 1) e na pontuação do domínio capacidade física/neuropatia de grandes fibras do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (doentes com neuropatia em estadio 2); variação entre o basal e a semana 65 no Índice de Massa Corporal modificado (mIMC); variação entre o basal e a semana 65 no Índice de Massa Corporal (IMC); variação, entre o basal e a semana 66, na pontuação NIS; variação, entre o basal e a semana 66, na pontuação modificado +7; variação, entre o basal e a semana 66, na pontuação NIS+7;

Os *endpoints* terciários foram variação entre o basal e a semana 65 na pontuação do componente físico, do componente mental, e do componente de saúde mental do questionário SF-36; variação, entre o basal e a semana 66, nos componentes individuais da pontuação NIS (nervos cranianos, fraqueza muscular, reflexos, e sensibilidade); variação, entre o basal e a semana 66, nos componentes individuais da pontuação modificado +7 modificada que inclui os componentes frequência cardíaca com respiração profunda, testes de condução nervosa, pressão ao toque, e calor-dor; variação entre o basal e a semana 66 na pontuação dos componentes individuais do +7 (condução nervosa e limiar de deteção de vibração); variação entre o basal e a semana 66 na pontuação dos domínios individuais do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

### Análise estatística

A população *intention-to-treat* (ITT) incluiu todos os doentes randomizados. A população *Full Analysis Set* (FAS) incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo e que tinham uma avaliação basal e pelo menos uma avaliação pós basal. Para as avaliações de eficácia foi utilizada a população FAS. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população de segurança, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessários 135 doentes, para o estudo ter um poder de 90% para detetar uma diferença média entre grupos na variação da pontuação mNIS+7 de 9,6 pontos, com um desvio padrão de 14, e para o estudo ter um poder de 80% para detetar uma diferença média entre grupos na variação da pontuação *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* de 10,7 pontos, com um desvio padrão de 18, com uma taxa de *drop out* de 25%, a um alfa (bilateral) de 5%.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Os *endpoints* primários foram analisados usando uma estratégia hierarquizada, sendo testado primeiro o mNIS+7 e depois o *Norfolk QOL-DN*. Não foram feitos ajustes para multiplicidade.

Os *endpoints* de eficácia primária foram analisados usando um modelo de efeitos mistos com medidas repetidas (MMRM), que incluiu efeitos categóricos fixos para tratamento (dois níveis), tempo (dois níveis), interação tempo/tratamento, e cada um dos três fatores de estratificação da randomização (cada um com dois níveis). O valor basal do *endpoint* e a interação valor basal/tempo foram incluídos como variáveis fixas no modelo.

A imputação dos dados em falta foi feita do seguinte modo: em relação ao mNIS+7, se o doente completou pelo menos 50% dos subcomponentes de um componente mNIS+7 durante a visita, a pontuação dos subcomponentes em falta era considerada igual à dos subcomponentes não em falta. Se o doente completou menos de 50% dos subcomponentes de um componente do mNIS+7 durante a visita, a pontuação dos subcomponentes em falta era considerada igual ao basal. Em relação ao *Norfolk QoL-DN*, se pelo menos 50% das questões de um domínio (capacidade física/neuropatia de grandes fibras, atividades da vida diária, sintomas, e neuropatia de pequenas fibras) não estavam em falta, as questões em falta eram imputadas do seguinte modo: se alguma questão estava em falta no basal, o valor médio basal desta questão da população do estudo era imputado ao valor basal em falta; para os valores pós basais era usada a técnica de *last observation carried forward*.

### Resultados

#### Fluxo de doentes

Foram avaliados 278 doentes, dos quais 173 doentes foram randomizados (113 doentes alocados a inotersen e 60 doentes alocados a placebo), e 172 receberam a medicação de estudo. Do total, 26/113 doentes (23%) no grupo inotersen, e 8/60 doentes (13,3%) no grupo placebo, descontinuaram precocemente o tratamento. Os motivos mais frequentes de descontinuação de tratamento foram, no grupo inotersen, eventos adversos (14,2%), e, no grupo placebo, retirada do consentimento (5%) e progressão da doença (5%).

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 5.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

	Placebo (N=60)	Inotersen 300 mg (N=113)	Total (N=173)
<b>Treatment completion status, n (%)</b>			
Completed <sup>a</sup>	52 (86.7)	87 (77.0)	139 (80.3)
Discontinued	8 (13.3)	26 (23.0)	34 (19.7)
<b>Primary reason for early treatment discontinuation, n (%)</b>			
Adverse event or SAE	1 (1.7)	16 (14.2)	17 (9.8)
Stopping rule met	1 (1.7)	2 (1.8)	3 (1.7)
Investigator judgment	0	0	0
Voluntary withdrawal	3 (5.0)	2 (1.8)	5 (2.9)
Pregnancy	0	0	0
Ineligibility	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Significant protocol deviation	0	0	0
Liver transplant	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Disease progression	3 (5.0)	2 (1.8)	5 (2.9)
Other	0	2 (1.8) <sup>b</sup>	2 (1.2)
<b>Entered open-label extension, n (%)</b>	<b>49 (81.7)</b>	<b>84 (74.3)</b>	<b>133 (76.9)<sup>c</sup></b>
<b>Post-treatment evaluation period completion status,<sup>d,e</sup> n (%)</b>			
Completed	5 (8.3)	9 (8.0)	14 (8.1)
Ongoing	1 (1.7)	2 (1.8)	3 (1.7)
Withdrawn	5 (8.3)	18 (15.9)	23 (13.3)
<b>Primary reason for withdrawal from post-treatment evaluation period, n (%)</b>			
Adverse event or SAE	1 (1.7)	8 (7.1)	9 (5.2)
Stopping rule met	0	0	0
Investigator judgment	0	0	0
Voluntary withdrawal	3 (5.0)	4 (3.5)	7 (4.0)
Pregnancy	0	0	0
Ineligibility	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Significant protocol deviation	0	0	0
Liver transplant	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
Disease progression	0	1 (0.9)	1 (0.6)
Other	0	3 (2.7)	3 (1.7)

Tabela 5: Fluxo de doentes

### Características basais dos doentes

A idade mediana foi de 62,5 anos. Mais doentes no grupo placebo eram de raça asiática (5,0% vs 0,9%), e mais doentes no grupo inotersen eram de raça branca (93,8% vs 88,3%), e apresentavam cardiomiopatia (67% vs 55%). Basalmente, o grupo placebo apresentava uma pontuação mNIS+7 mais baixa do que o grupo inotersen (75,75 vs 79,16).

As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas nas Tabelas 6 a 8.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

	Placebo (N=60)	Inotersen 300 mg (N=112)	Total (N=172)
<b>Age (years)</b>			
Mean (SD)	59.5 (14.05)	59.0 (12.53)	59.2 (13.04)
Median	63.0	62.0	62.5
Minimum, Maximum	28, 81	27, 78	27, 81
<b>Age group (years)</b>			
≤18	0	0	0
19 to 64	34 (56.7)	64 (57.1)	98 (57.0)
≥65	26 (43.3)	48 (42.9)	74 (43.0)
<b>Sex, n (%)</b>			
Male	41 (68.3)	77 (68.8)	118 (68.8)
Female	19 (31.7)	35 (31.3)	54 (31.4)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	7 (11.7)	17 (15.2)	24 (14.0)
Not Hispanic or Latino	53 (88.3)	95 (84.8)	148 (86.0)
<b>Race, n (%)</b>			
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Asian	3 (5.0)	1 (0.9)	4 (2.3)
Black	1 (1.7)	3 (2.7)	4 (2.3)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0	0	0
White	53 (88.3)	105 (93.8)	158 (91.9)
White and Grayish-Brown	1 (1.7)	0	1 (0.6)
Other	2 (3.3)	3 (2.7)	5 (2.9)
<b>Weight (kg)</b>			
Mean (SD)	71.07 (18.135)	70.59 (17.032)	70.76 (17.373)
Median	69.93	70.10	69.95
Minimum, Maximum	38.2, 126.0	37.0, 140.4	37.0, 140.4
<b>Region, n (%)</b>			
Europe	23 (38.3)	37 (33.0)	60 (34.9)
North America	26 (43.3)	56 (50.0)	82 (47.7)
South America/Australasia	11 (18.3)	19 (17.0)	30 (17.4)
<b>Randomization stratum by IXRS, n (%)</b>			
Previous treatment with tafamidis or diflunisal			
Yes	33 (55.0)	61 (54.5)	94 (54.7)
No	27 (45.0)	51 (45.5)	78 (45.3)

Tabela 6: Características demográficas da população

	Placebo (N=60)	Inotersen 300 mg (N=112)	Total (N=172)
<b>Disease stage</b>			
Stage 1	39 (65.0)	74 (66.1)	113 (65.7)
Stage 2	21 (35.0)	38 (33.9)	59 (34.3)
<b>V30M TTR mutation</b>			
Yes	32 (53.3)	58 (51.8)	90 (52.3)
No	28 (46.7)	54 (48.2)	82 (47.7)
<b>Randomization stratum by CRF, n (%)</b>			
Previous treatment with tafamidis or diflunisal			
Yes	36 (60.0)	63 (56.3)	99 (57.6)
No	24 (40.0)	49 (43.8)	73 (42.4)
Disease stage			
Stage 1	42 (70.0)	74 (66.1)	116 (67.4)
Stage 2	18 (30.0)	38 (33.9)	56 (32.6)
V30M TTR mutation			
Yes	33 (55.0)	58 (50.0)	89 (51.7)
No	27 (45.0)	58 (50.0)	83 (48.3)

Tabela 7: Características clínicas da população

TEGSEDI (INOTERSEN)

	Placebo (N=60)	Inotersen 300 mg (N=112)	Total (N=172)
<b>TTR genotype observed in &gt;1 subject, n (%)</b>			
Type GLU89GLN	0	5 (4.5)	5 (2.9)
Type LEU58HIS	3 (5.0)	7 (6.3)	10 (5.8)
Type PHE64LEU	3 (5.0)	5 (4.5)	8 (4.7)
Type SER50ARG	1 (1.7)	5 (4.5)	6 (3.5)
Type SER77TYR	5 (8.3)	4 (3.6)	9 (5.2)
Type THR49ALA	0	2 (1.8)	2 (1.2)
Type THR60ALA	8 (13.3)	14 (12.5)	22 (12.8)
Type VAL122ILE	1 (1.7)	2 (1.8)	3 (1.7)
Type VAL30MET	33 (55.0)	56 (50.0)	89 (51.7)
<b>Duration of disease from hATTR-PN diagnosis<sup>a</sup> (months)</b>			
Mean (SD)	39.3 (40.30)	42.4 (51.19)	41.3 (47.58)
Median	24.0	23.0	23.0
Minimum, Maximum	1, 159	2, 297	1, 297
<b>Duration from onset of hATTR-PN symptoms<sup>b</sup> (months)</b>			
Mean (SD)	64.0 (62.34)	63.9 (53.18)	63.9 (52.72)
Median	48.0	50.5	49.5
Minimum, Maximum	8, 277	5, 372	5, 372
<b>Subjects diagnosed with hATTR-CM, n (%)</b>			
Yes	22 (36.7)	45 (40.2)	67 (39.0)
No	38 (63.3)	67 (59.8)	105 (61.0)
<b>Duration of disease from hATTR-CM diagnosis (months)</b>			
N	22	44	66
Mean (SD)	21.0 (22.62)	26.1 (28.62)	23.7 (26.63)
Median	15.0	15.0	15.0
Minimum, Maximum	1, 81	1, 132	1, 132
<b>Duration from onset of hATTR-CM symptoms (months)</b>			
N	18	36	54
Mean (SD)	34.1 (29.33)	44.7 (58.00)	41.1 (50.23)
Median	29.5	26.5	29.0
Minimum, Maximum	1, 114	1, 300	1, 300
<b>mNIS+7 composite scores</b>			
Mean (SD)	74.75 (39.003)	79.16 (36.958)	77.62 (37.629)
Median	74.89	76.15	75.60
Minimum, Maximum	13.2, 158.7	11.2, 174.7	11.2, 174.7
<b>NIS+7 composite scores</b>			
Mean (SD)	58.93 (29.789)	62.94 (28.930)	61.54 (29.209)
Median	56.74	61.12	58.91
Minimum, Maximum	6.2, 113.2	17.2, 136.1	6.2, 136.1
<b>NIS composite scores</b>			
Mean (SD)	43.77 (24.623)	46.27 (25.521)	45.40 (25.167)
Median	39.25	44.50	41.61
Minimum, Maximum	3.5, 88.4	9.5, 114.8	3.5, 114.8

TEGSEDI (INOTERSEN)

	Placebo (N=60)	Inotersen 300 mg (N=112)	Total (N=172)
<b>Norfolk QoL-DN total scores</b>			
N	59	111	170
Mean (SD)	48.68 (26.746)	48.22 (27.503)	48.38 (27.165)
Median	48.11	45.00	47.00
Minimum, Maximum	-1.0, 111.0	-2.0, 127.0	-2.0, 127.0
<b>PND score, n (%)</b>			
I	23 (38.3)	32 (28.6)	55 (32.0)
II	19 (31.7)	42 (37.5)	61 (35.5)
III	15 (25.0)	30 (28.8)	45 (26.2)
IV	3 (5.0)	8 (7.1)	11 (6.4)
V	0	0	0
<b>Modified body mass index (kg/m<sup>2</sup>-g/L)</b>			
N	60	111	171
Mean (SD)	1049.89 (228.426)	1010.91 (227.778)	1024.58 (228.097)
Median	1027.55	982.58	998.62
Minimum, Maximum	668.7, 1710.0	573.3, 1751.6	573.3, 1751.6
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
N	60	111	171
Mean (SD)	24.21 (4.858)	23.99 (4.896)	24.07 (4.869)
Median	23.81	23.50	23.60
Minimum, Maximum	14.5, 39.8	13.3, 40.2	13.3, 40.2
<b>NT-proBNP (pmol/L)</b>			
N	60	108	168
Mean (SD)	81.98 (159.151)	121.55 (255.420)	107.42 (226.076)
Median	30.50	44.50	34.00
Minimum, Maximum	2.0, 872.0	1.0, 2252.0	1.0, 2252.0
<b>NYHA score, n (%)</b>			
I	40 (66.7)	71 (63.4)	111 (64.5)
II	20 (33.3)	41 (36.6)	61 (35.5)
III	0	0	0
IV	0	0	0
<b>Karnofsky score</b>			
Karnofsky performance status ≤50	0	0	0
Mean (SD)	78.8 (10.81)	78.2 (11.20)	76.4 (11.04)
Median	80.0	80.0	80.0
Minimum, Maximum	60, 90	60, 100	60, 100
<b>TTR concentration (g/L)</b>			
Mean (SD)	0.2186 (0.04696)	0.2134 (0.06108)	0.2153 (0.05647)
Median	0.2245	0.2080	0.2115
Minimum, Maximum	0.106, 0.304	0.095, 0.397	0.095, 0.397

Tabela 8: Características clínicas da população

## TEGSEDI (INOTERSEN)

### Eficácia

#### *Modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7)*

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no mNIS+7 foi de 25,53 pontos (IC95% 20,21 a 30,85) no grupo placebo, e de 5,8 pontos (IC95% 1,59 a 10,00) no grupo inotersen (diferença entre grupos -19,73; IC95% -26,43 a -13,03;  $p < 0,0001$ ).

Estes dados são apresentados na Figura 3 e na Tabela 9.

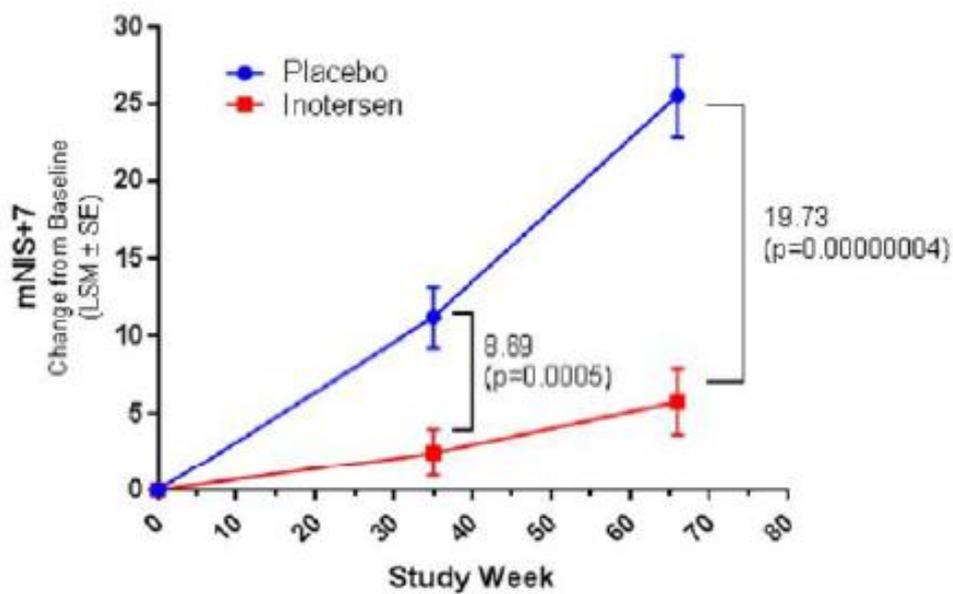


Figura 3: Alterações com o tratamento na pontuação mNIS+7

## TEGSEDI (INOTERSEN)

	Placebo (N=59)	Inotersen 300 mg (N=106)
<b>Absolute value</b>		
Baseline		
n	59	106
Mean (SD)	74.12 (39.029)	79.35 (37.524)
Median	74.66	76.83
Minimum, Maximum	13.2, 158.7	11.2, 174.7
<b>Change from Baseline</b>		
Week 35		
n	55	95
Mean (SD)	9.76 (14.199)	1.45 (14.434)
Median	9.85	0.24
Minimum, Maximum	-19.4, 40.6	-49.5, 51.7
Week 66		
n	52	85
Mean (SD)	23.89 (24.190)	4.16 (15.672)
Median	24.74	2.69
Minimum, Maximum	-12.3, 82.7	-36.9, 59.8
<b>Statistical analysis of change from Baseline<sup>a</sup></b>		
Total n included in statistical analysis	56	95
Week 35		
n	55	95
LSM (SE)	11.20 (1.956)	2.50 (1.543)
95% CI	7.33, 15.06	-0.55, 5.55
Difference in LSM		-8.69
95% CI		-13.49, -3.90
p-value		0.0005
Week 66		
n	52	85
LSM (SE)	25.53 (2.690)	5.80 (2.127)
95% CI	20.21, 30.85	1.59, 10.00
Difference in LSM		-19.73
95% CI		-26.43, -13.03
p-value		0.00000004
<b>Assessment of the normality of model residuals</b>		
Shapiro-Wilks p-value		0.014

Tabela 9: Alterações com o tratamento na pontuação mNIS+7

Em relação ao *outcome* mNIS+7, o teste de interação para o tipo de mutação (V30M vs não V30M), tratamento prévio (tratamento com tafamidis vs não tratamento), região geográfica (América do Norte vs Europa vs América do Sul/Australásia), idade (<65 anos vs ≥65 anos), sexo, e raça (branca vs não branca), não mostrou significado estatístico. Contudo, em relação ao mesmo *outcome* (mNIS+7), o teste de interação para o estadió da neuropatia (estadió 1 vs estadió 2), avaliado na semana 66, mostrou significado estatístico (p= 0,035).

Análises de sensibilidade utilizando múltiplos métodos de imputação para os dados em falta mostraram resultados consistentes (Tabela 10).

## TEGSEDI (INOTERSEN)

	Week 35 LSM Change from Baseline			Week 66 LSM Change from Baseline		
	Difference	95% CI	p-value	Difference	95% CI	p-value
Non-parametric analysis (SA1)	-8.26 <sup>a</sup>	-12.96, -3.61	0.001	-18.81 <sup>a</sup>	-26.66, -10.79	<0.001
Conservative assessment level imputation (SA2)	-8.80	-13.54, -4.07	<0.001	-19.60	-26.18, -13.02	<0.001
Excluding assessments done at early termination (SA3)	-9.04	-13.78, -4.30	<0.001	-20.04	-26.72, -13.37	<0.001
Multiple imputation assuming missing at random (SA4) <sup>b</sup>	-8.57	-13.28, -3.87	<0.001	-19.43	-26.55, -12.30	<0.001
Multiple imputation assuming copy increments from reference (SA5) <sup>b</sup>	-7.57	-12.30, -2.84	0.002	-15.74	-23.30, -8.17	<0.001
Multiple imputation assuming jump to reference (SA6) <sup>b</sup>	-7.57	-12.30, -2.84	0.002	-14.89	-22.55, -7.22	<0.001
Data at withdrawal visit included (time continuous) (SA7) <sup>b</sup>	-8.14	-13.12, -3.16	0.002	-19.19	-25.93, -12.45	<0.001
Per protocol set (SA8)	-7.54	-12.38, -2.70	0.003	-18.80	-25.66, -11.94	<0.001
Adjusting for pooled site (SA9)	-9.07	-14.27, -3.87	<0.001	-19.91	-26.70, -13.12	<0.001
Excluding NIS-sensation (SA11)	-7.13	-11.73, -2.53	0.003	-16.32	-22.19, -10.45	<0.001
Excluding heart rate to deep breathing score (HRDB) (SA12)	-8.82	-13.59, -4.06	<0.001	-19.57	-26.29, -12.85	<0.001
Modified Baseline definition (SA13)	-8.57	-13.39, -3.74	<0.001	-19.60	-26.28, -12.92	<0.001

Tabela 10: Análises de sensibilidade da variação no mNIS+7 com o tratamento com diferentes métodos de imputação dos dados em falta

### Questionário Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no *Norfolk QoL DN* foi de 12,67 pontos (IC95% 7,4 a 17,94) no grupo placebo, e de 0,99 pontos (IC95% -3,19 a 5,18) no grupo inotersen (diferença entre grupos -11,68; IC95% -18,29 a -5,06;  $p < 0,0006$ ).

Estes dados são apresentados na Figura 4 e Tabela 11.

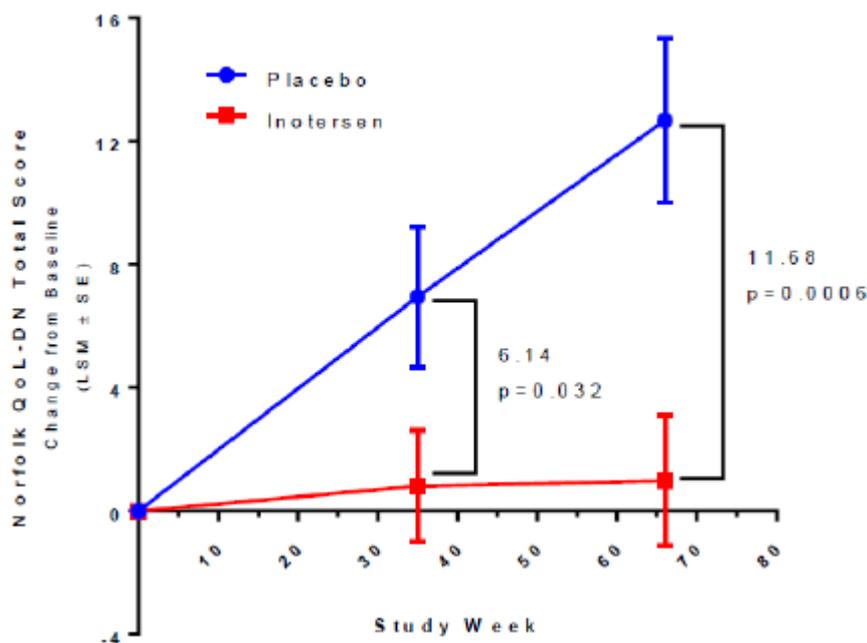


Figura 4: Análises Alterações com o tratamento na pontuação *Norfolk QoL-DN*

TEGSEDI (INOTERSEN)

	Placebo (N=59)	Inotersen 300 mg (N=106)
<b>Absolute value</b>		
Baseline		
n	58	105
Mean (SD)	48.60 (26.974)	48.57 (28.184)
Median	47.56	47.00
Minimum, Maximum	-1.0, 111.0	-2.0, 127.0
<b>Change from Baseline</b>		
Week 35		
n	57	94
Mean (SD)	5.51 (20.178)	-0.34 (16.589)
Median	5.00	-2.00
Minimum, Maximum	-82.0, 52.0	-39.0, 40.0
Week 66		
n	52	84
Mean (SD)	10.77 (21.134)	-0.08 (18.967)
Median	11.00	0.50
Minimum, Maximum	-55.0, 59.9	-45.0, 57.0
<b>Statistical analysis of change from Baseline<sup>a</sup></b>		
Total n included in statistical analysis	57	94
Week 35		
n	57	94
LSM (SE)	6.95 (2.288)	0.81 (1.811)
95% CI	2.43, 11.47	-2.77, 4.39
Difference in LSM		-6.14
95% CI		-11.77, -0.52
p-value		0.032
Week 66		
n	52	84
LSM (SE)	12.67 (2.666)	0.99 (2.117)
95% CI	7.40, 17.94	-3.19, 5.18
Difference in LSM		-11.68
95% CI		-18.29, -5.06
p-value		0.0006
<b>Assessment of the normality of model residuals</b>		
Shapiro-Wilks p-value		0.385

Tabela 11: Alterações com o tratamento na pontuação *Norfolk QoL-DN*

Em relação ao *outcome Norfolk QoL-DN*, o teste de interação para o tipo de mutação (V30M vs não V30M), tratamento prévio (tratamento com tafamidis vs não tratamento), o estadió da neuropatia (estadió 1 vs estadió 2), região geográfica (América do Norte vs Europa vs América do Sul/Australásia), idade (<65 anos vs ≥65 anos), sexo, e raça (branca vs não branca), não mostrou significado estatístico.

Em relação aos doentes com neuropatia em estadió 1, a variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no *Norfolk QoL DN* foi de 7,29 pontos (IC95% 0,74 a 13,84) no grupo placebo, e

## TEGSEDI (INOTERSEN)

de -2,64 pontos (IC95% -7,77 a 2,50) no grupo inotersen (diferença entre grupos -9,93; IC95% -18,17 a -1,68; p=0,019).

Em relação aos doentes com neuropatia em estadio 2, a variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no *Norfolk QoL DN* foi de 18,44 pontos (IC95% 9,64 a 27,25) no grupo placebo, e de 3,41 pontos (IC95% -3,65 a 10,47) no grupo inotersen (diferença entre grupos -15,04; IC95% -26,15 a -3,92; p=0,008).

Análises de sensibilidade utilizando múltiplos métodos de imputação para os dados em falta mostraram resultados consistentes (Tabela 12).

	Week 35 LSM Change from Baseline			Week 66 LSM Change from Baseline		
	Difference	95% CI	p-value	Difference	95% CI	p-value
Non-parametric analysis (SA1)	-6.03 <sup>a</sup>	-12.00, -1.00	0.023	-12.00 <sup>a</sup>	-18.00, -5.00	<0.001
Conservative assessment level imputation (SA2)	-6.14	-11.76, -0.51	0.033	-11.61	-18.23, -4.98	<0.001
Excluding assessments done at early termination (SA3)	-6.10	-11.76, -0.45	0.035	-11.64	-18.27, -5.01	<0.001
Multiple imputation assuming missing at random (SA4) <sup>b</sup>	-5.29	-11.10, 0.52	0.074	-10.91	-17.61, -4.21	0.002
Multiple imputation assuming copy increments from reference (SA5) <sup>b</sup>	-4.69	-10.56, 1.18	0.116	-9.05	-15.84, -2.25	0.010
Multiple imputation assuming jump to reference (SA6) <sup>b</sup>	-4.69	-10.56, 1.18	0.116	-8.56	-15.42, -1.71	0.015
Data at withdrawal visit included (time continuous) (SA7) <sup>b</sup>	-5.82	-11.53, -0.12	0.045	-11.43	-18.05, -4.82	<0.001
Per protocol set (SA8)	-6.15	-11.88, -0.41	0.036	-10.82	-17.65, -3.99	0.002
Adjusting for pooled site (SA9)	-5.72	-11.90, 0.45	0.069	-11.22	-18.31, -4.14	0.002

Tabela 12: Análises de sensibilidade da variação no *Norfolk QoL-DN* com o tratamento com diferentes métodos de imputação dos dados em falta

### Domínio dos sintomas do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*

O domínio dos sintomas do *Norfolk QoL-DN* foi especificado como um *endpoint* secundário nos doentes com neuropatia em estadio 1. Este domínio mede a presença de sintomas de neuropatia como dormência, formigueiro, sensação de choques elétricos, fraqueza, que são as queixas iniciais em doentes com hATTR-PN estadio 1.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio dos sintomas do *Norfolk QoL DN* nos doentes com neuropatia em estadio 1 foi de 1,11 pontos (IC95% -0,43 a 2,66) no grupo placebo, e de -1,42 pontos (IC95% -2,63 a -0,21) no grupo inotersen (diferença entre grupos -2,53; IC95% -4,49 a -0,57; p=0,012). Esta análise incluiu 33/39 doentes (84,6%) no grupo placebo, e 55/70 doentes (78,6%) no grupo inotersen.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio dos sintomas do *Norfolk QoL DN* da população *Full Analysis Set* foi de 1,90 pontos (IC95% 0,57 a 3,22) no grupo placebo, e de -0,90 pontos (IC95% -1,96 a 0,15) no grupo inotersen (diferença entre grupos -2,80; IC95% -4,47 a -1,13;  $p=0,001$ ). Esta análise incluiu 52/59 doentes (88,1%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

### *Domínio da capacidade física/neuropatia de grandes fibras do questionário Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio da capacidade física/neuropatia de grandes fibras do *Norfolk QoL DN* nos doentes com neuropatia em estadio 2 foi de 9,04 pontos (IC95% 4,04 a 14,03) no grupo placebo, e de 0,78 pontos (IC95% -3,28 a 4,85) no grupo inotersen (diferença entre grupos -8,25; IC95% -14,71 a -1,80;  $p=0,013$ ). Esta análise incluiu 19/20 doentes (95%) no grupo placebo, e 29/36 doentes (80,6%) no grupo inotersen.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio da capacidade física/neuropatia de grandes fibras do *Norfolk QoL DN* na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de 6,75 pontos (IC95% 3,80 a 9,70) no grupo placebo, e de 0,43 pontos (IC95% -1,92 a 2,77) no grupo inotersen (diferença entre grupos -6,33; IC95% -10,03 a -2,62;  $p<0,001$ ). Esta análise incluiu 52/59 doentes (88,1%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

### *Domínio das atividades da vida diária do questionário Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio das atividades da vida diária do *Norfolk QoL DN* na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de 2,89 pontos (IC95% 1,89 a 3,88) no grupo placebo, e de 0,79 pontos (IC95% 0,00 a 1,58) no grupo inotersen (diferença entre grupos -2,10; IC95% -3,34 a -0,85;  $p=0,001$ ).

Esta análise incluiu 52/59 doentes (88,1%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

### *Domínio da neuropatia autonómica do questionário Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio da neuropatia autonómica do *Norfolk QoL DN* na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de 0,71 pontos (IC95% 0,09 a 1,32) no grupo placebo, e de 0,11 pontos (IC95% -0,38 a 0,60) no grupo inotersen (diferença entre grupos -0,59; IC95% -1,37 a 0,18;  $p=0,134$ ).

Esta análise incluiu 52/59 doentes (88,1%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

### *Qualidade de vida avaliada pelo SF-36*

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no componente físico do SF-36 na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de -3,65 pontos (IC95% -5,65 a -1,65) no grupo placebo, e de -0,05 pontos (IC95% -1,64 a 1,53) no grupo inotersen (diferença entre grupos 3,59; IC95% 1,07 a 6,12;  $p=0,006$ ). Esta análise incluiu 51/59 doentes (86,4%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 65, no componente mental do SF-36 na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de -1,35 pontos (IC95% -3,57 a -0,87) no grupo placebo, e de 1,07 pontos (IC95% -0,68 a 2,83) no grupo inotersen (diferença entre grupos 2,42; IC95% -0,37 a 5,22;  $p=0,088$ ). Esta análise incluiu 51/59 doentes (86,4%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 65, no componente de saúde mental do SF-36 na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de -2,48 pontos (IC95% -6,60 a 1,63) no grupo placebo, e de 2,59 pontos (IC95% -0,67 a 5,84) no grupo inotersen (diferença entre grupos 5,07; IC95% -0,11 a 10,25;  $p=0,055$ ). Esta análise incluiu 51/59 doentes (86,4%) no grupo placebo, e 84/106 doentes (79,2%) no grupo inotersen.

### Segurança

Observaram-se eventos adversos em 60/60 doentes (100%) no grupo placebo, e em 111/112 doentes (99,1%) no grupo inotersen.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Eventos adversos que foram mais frequentes no grupo inotersen incluem eritema no local da injeção, náuseas, fadiga, cefaleias, pirexia, edemas periféricos, calafrios, mialgias, vômitos, trombocitopenia, anemia, e redução no número de plaquetas.

A incidência de eventos adversos encontra-se representada na Tabela 13.

Preferred Term	Placebo (N=60)		Inotersen 300 mg (N=112)	
	Subjects n (%)	Number of Events	Subjects n (%)	Number of Events
<b>Subjects with at least 1 TEAE</b>	<b>60 (100)</b>	<b>593</b>	<b>111 (99.1)</b>	<b>1696</b>
Injection site erythema	0	0	35 (31.3)	116
Nausea	7 (11.7)	9	35 (31.3)	44
Fatigue	12 (20.0)	14	28 (25.0)	43
Diarrhoea	12 (20.0)	16	27 (24.1)	29
Headache	7 (11.7)	10	26 (23.2)	34
Injection site pain	4 (6.7)	7	23 (20.5)	47
Pyrexia	5 (8.3)	6	22 (19.6)	32
Oedema peripheral	6 (10.0)	6	21 (18.8)	23
Urinary tract infection	12 (20.0)	14	21 (18.8)	47
Chills	2 (3.3)	3	20 (17.9)	40
Fall	13 (21.7)	16	19 (17.0)	26
Myalgia	6 (10.0)	7	17 (15.2)	25
Vomiting	3 (5.0)	3	17 (15.2)	22
Anaemia	2 (3.3)	2	15 (13.4)	16
Constipation	6 (10.0)	7	15 (13.4)	17
Thrombocytopenia	1 (1.7)	2	15 (13.4)	21
Asthenia	6 (10.0)	11	14 (12.5)	17
Arthralgia	5 (8.3)	8	13 (11.6)	20
Injection site pruritus	0	0	13 (11.6)	16
Dizziness	7 (11.7)	7	12 (10.7)	14
Platelet count decreased	0 (0.0)	0	12 (10.7)	14
Muscular weakness	6 (10.0)	7	11 (9.8)	11
Pain in extremity	8 (13.3)	11	10 (8.9)	12
Cough	8 (13.3)	8	10 (8.9)	11
Hypoaesthesia	6 (10.0)	7	10 (8.9)	11
Nasopharyngitis	6 (10.0)	7	9 (8.0)	9
Thermal burn	6 (10.0)	6	6 (5.4)	6
Neuralgia	9 (15.0)	9	3 (2.7)	3

Tabela 13: Incidência de eventos adversos

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Observaram-se eventos adversos graves em 13/60 doentes (21,7%) no grupo placebo, e em 36/112 doentes (32,1%) no grupo inotersen. A incidência de eventos adversos graves encontra-se representada na Tabela 15.

Glomerulonefrite (1,8% vs 0%) e trombocitopenia (1,8% vs 0%) foram eventos adversos graves que ocorreram com inotersen e foram considerados relacionados com o tratamento. A incidência de eventos adversos graves encontra-se representada na Tabela 14.

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=60)		Inotersen 300 mg (N=112)	
	Subjects n (%)	Number of Events	Subjects n (%)	Number of Events
<b>Subjects with at least 1 serious TEAE</b>	<b>13 (21.7)</b>	<b>15</b>	<b>36 (32.1)</b>	<b>74</b>
<b>Infections and Infestations</b>	<b>5 (8.3)</b>	<b>5</b>	<b>11 (9.8)</b>	<b>13</b>
Pneumonia	2 (3.3)	2	2 (1.8)	2
Bronchitis	0	0	2 (1.8)	2
Gastroenteritis	1 (1.7)	1	1 (0.9)	1
Urinary tract infection	1 (1.7)	1	1 (0.9)	1
Clostridium difficile infection	0	0	1 (0.9)	1
Encephalitis	0	0	1 (0.9)	1
Herpes zoster	0	0	1 (0.9)	1
Peritonitis	0	0	1 (0.9)	1
Pyelonephritis acute	0	0	1 (0.9)	1
Staphylococcal infection	0	0	1 (0.9)	1
Wound infection	0	0	1 (0.9)	1
Cellulitis	1 (1.7)	1	0	0
<b>Cardiac Disorders</b>	<b>2 (3.3)</b>	<b>2</b>	<b>9 (8.0)</b>	<b>18</b>
Cardiac failure congestive	1 (1.7)	1	4 (3.6)	5
Cardiac failure	1 (1.7)	1	2 (1.8)	3
Cardiac failure acute	0	0	2 (1.8)	3
Sinus arrest	0	0	2 (1.8)	2
Atrioventricular block	0	0	1 (0.9)	1
Bradycardia	0	0	1 (0.9)	1
Bradyarrhythmia	0	0	1 (0.9)	1
Pericardial effusion	0	0	1 (0.9)	1
Sinus bradycardia	0	0	1 (0.9)	1
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	<b>1 (1.7)</b>	<b>1</b>	<b>7 (6.3)</b>	<b>10</b>
Vomiting	1 (1.7)	1	1 (0.9)	1
Abdominal pain	0	0	1 (0.9)	1
Constipation	0	0	1 (0.9)	1
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	1
Gastrointestinal hypomotility	0	0	1 (0.9)	2
Haemorrhoids	0	0	1 (0.9)	1
Intestinal perforation	0	0	1 (0.9)	1
Mesenteric arterial occlusion	0	0	1 (0.9)	1
Umbilical hernia	0	0	1 (0.9)	1
<b>Nervous System Disorders</b>	<b>1 (1.7)</b>	<b>1</b>	<b>6 (5.4)</b>	<b>8</b>
Dementia	0	0	1 (0.9)	1
Embolic stroke	0	0	1 (0.9)	1
Haemorrhage intracranial	0	0	1 (0.9)	1
Myelopathy	0	0	1 (0.9)	1
Myoclonus	0	0	1 (0.9)	1
Neuritis	0	0	1 (0.9)	1
Seizure	0	0	1 (0.9)	1

Tabela 14: Incidência de eventos adversos graves

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/60 doentes (1,7%) no grupo placebo, e 8/112 doentes (7,1%) no grupo inotersen. As causas de descontinuação de tratamento encontram-se na Tabela 15.

System Organ Class Preferred term	Placebo (N=60)		Inotersen 300 mg (N=112)	
	Subjects n (%)	Number of Events	Subjects n (%)	Number of Events
<b>Subjects with at least 1 TEAE that led to discontinuation of study drug</b>	<b>2 (3.3)</b>	<b>4</b>	<b>16 (14.3)</b>	<b>25</b>
Blood and Lymphatic System Disorders	0	0	2 (1.8)	2
Thrombocytopenia	0	0	2 (1.8)	2
Gastrointestinal Disorders	0	0	2 (1.8)	4
Abdominal distension	0	0	1 (0.9)	1
Intestinal perforation	0	0	1 (0.9)	1
Nausea	0	0	1 (0.9)	1
Vomiting	0	0	1 (0.9)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (1.7)	1	1 (0.9)	1
Pain	1 (1.7)	1	0	0
Pyrexia	0	0	1 (0.9)	1
Immune System Disorders	0	0	1 (0.9)	1
Hypersensitivity	0	0	1 (0.9)	1
Investigations	1 (1.7)	1	1 (0.9)	1
Platelet count decreased	0	0	1 (0.9)	1
Weight increased	1 (1.7)	1	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	0	0	2 (1.8)	2
Cachexia	0	0	2 (1.8)	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (1.7)	1	1 (0.9)	2
Arthralgia	1 (1.7)	1	1 (0.9)	1
Myalgia	0	0	1 (0.9)	1
Nervous System Disorders	0	0	5 (4.5)	6
Chorea	0	0	1 (0.9)	1
Dementia	0	0	1 (0.9)	1
Embolic stroke	0	0	1 (0.9)	1
Haemorrhage intracranial	0	0	1 (0.9)	1
Myelopathy	0	0	1 (0.9)	1
Myoclonus	0	0	1 (0.9)	1
Renal and Urinary Disorders	1 (1.7)	1	2 (1.8)	3
Acute kidney injury	0	0	1 (0.9)	1
Glomerulonephritis	0	0	1 (0.9)	1
Proteinuria	1 (1.7)	1	0	0
Tubulointerstitial nephritis	0	0	1 (0.9)	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	0	2 (1.8)	2
Pruritus	0	0	1 (0.9)	1
Reticular erythematous mucinosis	0	0	1 (0.9)	1
Vascular Disorders	0	0	1 (0.9)	1
Deep vein thrombosis	0	0	1 (0.9)	1

Tabela 15: Eventos adversos que conduziram a descontinuação permanente do tratamento

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Observaram-se cinco mortes durante o estudo, todas no grupo inotersen: 2 casos por caquexia, um caso por perfuração intestinal, um caso por insuficiência cardíaca congestiva, e um caso por hemorragia intracraniana associada a trombocitopenia de grau 4.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### **Neuropatia**

O estudo avaliou a evolução da neuropatia com o tratamento utilizando o *modified Neuropathy Impairment Score+7* (mNIS+7), que avalia dados do exame neurológico e de eletrofisiologia nervosa. Embora com uma grande dispersão de valores, o tratamento com inotersen mostrou benefício adicional em relação ao mNIS+7: enquanto os doentes tratados com inotersen mostraram um aumento muito ligeiro (um agravamento muito ligeiro) na neuropatia avaliada pelo mNIS+7 (+4,16±15,67 pontos), os doentes tratados com placebo mostraram um agravamento marcado da neuropatia (+23,89±24,19 pontos), com uma diferença entre grupos (média dos quadrados mínimos) de -19,73 pontos (IC95% -26,43 a -13,03; p= 0,00000004).

### **Variação nos exames eletrofisiológicos (por exemplo, EMG)**

Não foram submetidos dados da evolução de exames eletrofisiológicos (por exemplo, EMG) com o tratamento, pelo que não foi possível avaliar como é que o inotersen se compara com não tratamento em relação ao eletromiograma.

### **Capacidade para a marcha**

O domínio da capacidade física/neuropatia de grandes fibras do questionário *Norfolk QoL-DN* reflete em grande parte a capacidade para a marcha. Assim, este domínio foi utilizado como uma medida da capacidade para a marcha. Com o tratamento, observou-se um aumento de 6,75 pontos na pontuação deste domínio (agravamento da capacidade para a marcha) no grupo placebo, e um muito discreto aumento de 0,43 pontos (manutenção ou muito discreto agravamento da capacidade para a marcha) no grupo inotersen. Na verdade, a variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio da capacidade física/neuropatia de grandes fibras do *Norfolk QoL DN* na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de 6,75 pontos (IC95% 3,80 a 9,70) no grupo placebo, e de 0,43 pontos (IC95% -1,92 a 2,77) no grupo inotersen (diferença entre grupos -6,33; IC95% -10,03 a -2,62; p<0,001).

## TEGSEDI (INOTERSEN)

Os critérios de avaliação definidos inicialmente, previam a avaliação do efeito do tratamento separadamente para a população com neuropatia em estadio 1 e para a população com neuropatia em estadio 2. Observando apenas os dados da população com neuropatia em estadio 2, que é a que apresenta alterações mais marcadas da capacidade da marcha, a variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio da capacidade física/neuropatia de grandes fibras do *Norfolk QoL DN* nos doentes com neuropatia em estadio 2 foi de 9,04 pontos (IC95% 4,04 a 14,03) no grupo placebo (agravamento da capacidade para a marcha), e de 0,78 pontos (IC95% -3,28 a 4,85) no grupo inotersen, indicando manutenção ou muito discreto agravamento da capacidade para a marcha neste grupo (diferença entre grupos -8,25; IC95% -14,71 a -1,80;  $p=0,013$ ). Assim, o tratamento com inotersen parece manter estável a capacidade da marcha, enquanto o não tratamento parece estar associado ao seu agravamento.

Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cuidado. A análise estatística não utilizou qualquer método de ajustamento para multiplicidade, inflacionando assim largamente o risco de um erro de tipo 1. Acresce que o estudo não tinha poder estatístico para esta análise. Assim, sob o ponto de vista estatístico, estes resultados devem ser considerados meramente exploratórios.

### ***Capacidade para atividades da vida diária***

O domínio da capacidade para atividades de vida diária do questionário *Norfolk QoL-DN* é uma boa medida para avaliar esta capacidade. Com o tratamento, observou-se um aumento de 2,89 pontos na pontuação deste domínio (agravamento da capacidade para atividades da vida diária) no grupo placebo, e um muito discreto aumento de 0,79 pontos (manutenção ou muito discreto agravamento da capacidade para atividades da vida diária) no grupo inotersen.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no domínio das atividades da vida diária do *Norfolk QoL DN* na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de 2,89 pontos (IC95% 1,89 a 3,88) no grupo placebo, e de 0,79 pontos (IC95% 0,00 a 1,58) no grupo inotersen (diferença entre grupos -2,10; IC95% -3,34 a -0,85;  $p=0,001$ ).

Contudo, tal como no caso da capacidade para a marcha, estes resultados devem ser interpretados com cuidado. A análise estatística não utilizou qualquer método de ajustamento para multiplicidade, inflacionando assim largamente o risco de um erro de tipo 1. Acresce que o estudo não tinha poder estatístico para esta análise. Assim, também neste caso, sob o ponto de vista estatístico estes resultados devem ser considerados meramente exploratórios.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

### ***Necessidade de apoio de terceiros***

Não foram submetidos dados da evolução da necessidade de apoio de terceiros com o tratamento, pelo que não foi possível avaliar como é que o inotersen se compara com não tratamento em relação a este *outcome*.

### ***Mortalidade***

Observaram-se cinco mortes durante o estudo, todas no grupo inotersen: 2 casos por caquexia, um caso por perfuração intestinal, um caso por insuficiência cardíaca congestiva, e um caso por hemorragia intracraniana associada a trombocitopenia de grau 4. O caso de hemorragia intracraniana associada a trombocitopenia de grau 4 foi considerado complicação do tratamento.

### ***Qualidade de vida relacionada com a saúde***

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*. O tratamento com inotersen esteve associado a uma melhoria na qualidade de vida em relação ao comparador.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no *Norfolk QoL DN* foi de 12,67 pontos (IC95% 7,4 a 17,94) no grupo placebo, e de 0,99 pontos (IC95% -3,19 a 5,18) no grupo inotersen (diferença entre grupos -11,68; IC95% -18,29 a -5,06;  $p < 0,0006$ ).

A qualidade de vida foi também avaliada pelo questionário SF-36. Com o tratamento com inotersen observou-se uma melhoria no componente físico do SF-36, e não se observou diferença estatisticamente significativa entre grupos em relação ao componente mental e ao componente de saúde mental.

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no componente físico do SF-36 na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de -3,65 pontos (IC95% -5,65 a -1,65) no grupo placebo, e de -0,05 pontos (IC95% -1,64 a 1,53) no grupo inotersen (diferença entre grupos 3,59; IC95% 1,07 a 6,12;  $p = 0,006$ ).

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 65, no componente mental do SF-36 na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de -1,35 pontos (IC95% -3,57 a -0,87) no grupo placebo, e de 1,07 pontos (IC95% -0,68 a 2,83) no grupo inotersen (diferença entre grupos 2,42; IC95% -0,37 a 5,22;  $p = 0,088$ ).

A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 65, no componente de saúde mental do SF-36 na população *Full Analysis Set* (FAS) foi de -2,48 pontos (IC95% -6,60 a 1,63) no

## TEGSEDI (INOTERSEN)

grupo placebo, e de 2,59 pontos (IC95% -0,67 a 5,84) no grupo inotersen (diferença entre grupos 5,07; IC95% -0,11 a 10,25; p=0,055).

Contudo, o SF-36 era um *outcome* meramente exploratório, pelo que os resultados de qualidade de vida utilizando o SF-36 devem ser interpretados com cuidado.

### ***Eventos adversos***

Não se observaram diferenças na incidência de eventos adversos entre inotersen e placebo.

Observaram-se eventos adversos em 60/60 doentes (100%) no grupo placebo, e em 111/112 doentes (99,1%) no grupo inotersen.

### ***Eventos adversos graves***

A incidência de eventos adversos graves foi mais alta no grupo inotersen do que no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves em 13/60 doentes (21,7%) no grupo placebo, e em 36/112 doentes (32,1%) no grupo inotersen.

Eventos adversos graves que ocorreram exclusivamente no grupo inotersen foram bronquite (1,8%), insuficiência cardíaca aguda (1,8%), paragem cardíaca (1,8%), desidratação (2,7%), caquexia (1,8%), lesão renal aguda (1,8%), glomerulonefrite (1,8%), hipotensão ortostática (1,8%), trombocitopenia (1,8%), e estado confusional (1,8%). Glomerulonefrite e trombocitopenia foram atribuídas ao tratamento.

### ***Descontinuação do tratamento por eventos adversos***

Mais doentes no grupo inotersen descontinuaram tratamento por eventos adversos. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/60 doentes (1,7%) no grupo placebo, e 8/112 doentes (7,1%) no grupo inotersen.

Os eventos adversos que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram trombocitopenia (1,8%) e caquexia (1,8%).

Mortalidade relacionada com o tratamento

Observou-se um caso de hemorragia intracraniana associada a trombocitopenia de grau 4 que foi considerado complicação do tratamento.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como alta para neuropatia, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, e interrupção do tratamento por eventos adversos, e como moderada para todos os outros *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 16).

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros					
Neuropatia	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Alta	crítico	1
Capacidade para a marcha	Sim	Sim	Sim*	Não	Sim**	Não	Não	Moderada	crítica	1
Capacidade desempenho atividades vida diária	Sim	Sim	Sim*	Não	Sim**	Não	Não	Moderada	crítica	1
Necessidade de apoio de terceiros	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Mortalidade	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Sim***	Moderada	crítico	
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Alta	crítico	1
Variação nos exames eletrofisiológicos (por ex. EMG)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Alta	importante	1
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Alta	crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Alta	crítico	1

\*20% dos doentes do braço inotersen em falta; \*\*Sem ajustamento para multiplicidade (análise exploratória). Estudo sem poder estatístico para esta análise; \*\*\*Tamanho de amostra inferior ao tamanho ótimo de informação

Tabela 16: Tabela perfil de evidência por *outcome*

Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de inotersen na indicação “tratamento de doentes com hATTR no estágio 2 de polineuropatia e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I. P. previam a avaliação do benefício adicional do inotersen em duas subpopulações: doentes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1 que não respondem, que apresentam intolerância, ou não são elegíveis para tafamidis, em que a intervenção era inotersen, e o comparador era transplantação hepática e melhores cuidados de suporte (subpopulação 1); doentes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 2, em que a intervenção era inotersen, e o comparador era melhores cuidados de suporte (subpopulação 2).

Concluiu-se que a evidência relevante era o estudo ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR)2, que foi um estudo de fase 2/3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 172 doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 (doente ambulatorio), ou estadio 2 (doente ambulatorio com assistência), por amiloidose transtirretina hereditária, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção subcutânea de inotersen 300 miligramas (n=112), ou placebo (n=60), e avaliou a neuropatia (através do *modified Neuropathy Impairment Score+7 – mNIS+7*) e a qualidade de vida (através do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QOL-DN*).

O mNIS+7, que avalia dados do exame neurológico e de eletrofisiologia nervosa pode ser considerado uma medida do *outcome* “neuropatia”.

Assim, o *outcome* mais relevante (ver Tabela 2) para a presente avaliação (excluindo a mortalidade que, neste estudo, foi um *endpoint* meramente exploratório) é a qualidade de vida, que foi avaliada pelo questionário *Norfolk QoL-DN*. Uma vez que, em relação a este *outcome*, o teste de interação para o estadio da doença (neuropatia em estadio 1 vs 2) não teve significado estatístico, optou por analisar-se o benefício adicional do tratamento sobre este *outcome* na população global (estadio 1 + estadio 2), na comparação do inotersen com os melhores cuidados padrão.

No questionário *Norfolk QoL-DN*, pontuações mais altas indicam pior qualidade de vida. A variação (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 66, no *Norfolk QoL DN* foi de 12,67 pontos (IC95% 7,4 a 17,94) no grupo placebo, significando um agravamento da qualidade de vida, enquanto no grupo inotersen foi de apenas 0,99 pontos (IC95% -3,19 a 5,18), significando um discreto

## TEGSEDI (INOTERSEN)

agravamento ou estabilização da qualidade de vida, com uma diferença entre grupos de -11,68 (IC95% -18,29 a -5,06;  $p < 0,0006$ ).

O tratamento com inotersen melhorou a capacidade para a marcha e para as atividades da vida diária, mas estes dados derivam do próprio questionário *Norfolk QoL-DN* (são domínios deste questionário), devendo ser considerados meramente exploratórios, por derivarem de análises sem ajustamento para multiplicidade, e por o estudo não ter poder estatístico para estas análises.

O efeito do tratamento no *outcome* mNIS+7 pode ser considerado uma análise de suporte aos resultados obtidos com a qualidade de vida (*Norfolk QoL-DN*).

Considerou-se a evidência submetida como em geral de boa qualidade, mas mostrou-se preocupação com algumas limitações. Em relação ao efeito do tratamento na qualidade de vida (*Norfolk QoL-DN*), a análise incluiu apenas 85/106 doentes (80,2%) no grupo inotersen (88,1% no grupo placebo). Embora um número importante de doentes no grupo inotersen tenha descontinuado o tratamento por eventos adversos, cinco doentes interromperam tratamento por morte (não morreu nenhum doente no braço placebo). Assim, ignorar as mortes (tratá-las como perdas para *follow up* em termos de imputação de dados em falta) pode ser enganador e enviesado, e favorecer o inotersen. Um tratamento mais conservador seria atribuir a pior pontuação possível do *outcome*, aos dados em falta por morte do doente. Em relação às características basais das populações em comparação, o grupo placebo apresentava uma pontuação mNIS+7 mais baixa do que o grupo inotersen (75,75 vs 79,16). Este facto pode ter enviesado os resultados, mas não favorece o inotersen.

O tratamento com inotersen levantou algumas preocupações de segurança que devem ser monitorizadas. Observaram-se cinco mortes durante o estudo, todas no grupo inotersen: 2 casos por caquexia, um caso por perfuração intestinal, um caso por insuficiência cardíaca congestiva, e um caso por hemorragia intracraniana associada a trombocitopenia de grau 4. O caso de hemorragia intracraniana associada a trombocitopenia de grau 4 foi considerado complicação do tratamento.

A incidência de eventos adversos graves foi mais alta no grupo inotersen do que no grupo placebo (32,1% vs 21,7%). Eventos adversos graves que ocorreram exclusivamente no grupo inotersen foram bronquite (1,8%), insuficiência cardíaca aguda (1,8%), paragem cardíaca (1,8%), desidratação (2,7%), caquexia (1,8%), lesão renal aguda (1,8%), glomerulonefrite (1,8%), hipotensão ortostática (1,8%), trombocitopenia (1,8%), e estado confusional (1,8%). Glomerulonefrite e trombocitopenia grave foram atribuídas ao tratamento.

## TEGSEDI (INOTERSEN)

A indicação em avaliação inclui doentes que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis. Esta questão foi discutida e considerou-se que deve ser clarificado quais são as situações de inelegibilidade, uma vez que esta situação poderá enquadrar os casos de hipersensibilidade a qualquer dos componentes incluídos na cápsula do tafamidis.

Tomou-se nota de que a população do estudo ISIS 420915-CS2 não coincide com a população de interesse, uma vez que o estudo CS2 inclui doentes previamente tratados com tafamidis ou diflunisal (placebo 60%; inotersen 56,3%), e doentes não previamente tratados com estes fármacos, mas a existência de falta de resposta, intolerância ou inelegibilidade para medicação com tafamidis na população com neuropatia em estadio 1 apenas foi critério de inclusão em 3 (Alemanha, Portugal e Argentina) dos 10 países participantes. Assim, o facto a população definida na indicação reclamada representar apenas uma minoria da população global incluída no único estudo pivotal submetido, dificulta qualquer inferência sobre o benefício adicional do inotersen na indicação proposta (tratamento de doentes com hATTR no estágio 2 de polineuropatia e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis).

Considera-se aceitável deduzir, diretamente, do estudo CS2, benefício adicional do inotersen nos casos de intolerância ao tafamidis ou hipersensibilidade aos componentes incluídos na cápsula do tafamidis. Nesta perspetiva, não existe qualquer mecanismo biológico plausível, relacionado com a hipersensibilidade ou intolerância ao tafamidis, que possa influenciar a resposta ao tratamento com inotersen.

Discutiu-se, depois, o efeito do tratamento na população com neuropatia em estadio 1 que não respondeu ao tratamento com tafamidis. Concluiu-se que, embora a ausência de resposta ao tratamento com tafamidis não tenha sido um critério de inclusão, é razoável considerar que todos os doentes com neuropatia em estadio 2 representam potencialmente uma população tratada com tafamidis e que não respondeu a este tratamento. Considerou-se, assim que, uma vez que foi observado benefício adicional do inotersen em relação à qualidade de vida, na população com neuropatia em estadio 2, pode ser inferido que o inotersen apresenta benefício adicional, em relação aos cuidados padrão, na população em estadio 2 que progrediu anteriormente do estadio 1 para o estadio 2 sob tafamidis. Discutiu-se o benefício adicional do inotersen na população com neuropatia em estadio 1 que não respondeu ao tratamento com tafamidis, e considerou-se que não existe motivo para pensar que a resposta ao tratamento nesta população possa ser diferente da

## TEGSEDI (INOTERSEN)

observada na população com neuropatia em estadio 2. Assim, concluiu-se que existe indicação de benefício adicional do inotersen em comparação com os cuidados padrão, em relação à qualidade de vida, na população com hATTR no estágio 2 de polineuropatia, e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou que apresentam hipersensibilidade aos componentes incluídos na cápsula do tafamidis.

Adicionalmente, tomou-se nota de que não foi submetida qualquer evidência comparativa credível entre inotersen e transplantação hepática, na população com hATTR no estágio 1 de polineuropatia, pelo que não foi possível avaliar o benefício adicional do inotersen em relação a esse tratamento.

Procedeu-se a um balanço risco-benefício do inotersen, em comparação com tratamento padrão, e concluiu-se que existe indicação de benefício adicional, mas que existem problemas de toxicidade importantes que necessitam de ser monitorizados. Não foi possível quantificar a magnitude do efeito de tratamento, mas parece significativa.

### 9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional de inotersen na indicação “tratamento de doentes com hATTR no estágio 2 de polineuropatia e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado, de magnitude não quantificável, do inotersen em comparação com os cuidados padrão, na população com hATTR no estágio 2 de polineuropatia, e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou que apresentam hipersensibilidade aos componentes incluídos na cápsula do tafamidis.

Não foi possível avaliar como é que o inotersen se compara com a transplantação hepática, nos doentes com hATTR e neuropatia em estadio 1.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo de fase 2/3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 172 doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 (doente ambulatorio), ou estadio 2 (doente ambulatorio com assistência), por amiloidose transtirretina hereditária, que foram

## TEGSEDI (INOTERSEN)

aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-cutânea de inotersen 300 miligramas (n=112), ou placebo (n=60), indicou que inotersen melhorou a qualidade de vida (utilizando o questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QOL-DN*) em relação ao comparador.

- ✓ Não foi possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento, mas parece significativa.
- ✓ Observaram-se problemas de toxicidade importantes que devem ser monitorizados.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do inotersen, comparado com melhores cuidados de suporte (BSC), no tratamento de adultos com amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR), em doentes no estágio 1 que são intolerantes, inelegíveis ou que não respondem ao tratamento com tafamidis, e em doentes no estágio 2. A população do caso-base consistiu em doentes com a mutação Val30Met, já que esta é a mutação predominante em Portugal. Foi adotada a perspetiva da sociedade, incluído os custos com os cuidados de saúde, custos para a sociedade e impacto na qualidade de vida do cuidador. Numa análise de cenário, os resultados foram apresentados para a perspetiva do SNS.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o inotersen e o comparador melhores cuidados de suporte, com um horizonte temporal até ao fim da vida dos doentes. O modelo foi de tipo Markov com 4 estádios de saúde.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do inotersen em comparação com os melhores cuidados de suporte.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional de inotersen na indicação “tratamento de doentes com hATTR no estágio 2 de polineuropatia e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis”.

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional do inotersen em comparação com os cuidados padrão, na população com hATTR no estágio 2 de polineuropatia, e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou que apresentam hipersensibilidade aos componentes incluídos na cápsula do tafamidis.

Não foi possível avaliar como é que o inotersen se compara com a transplantação hepática, nos doentes com hATTR e neuropatia em estadio 1.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo de fase 2/3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 172 doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 (doente ambulatorio), ou estadio 2 (doente ambulatorio com assistência), por amiloidose transtirretina hereditária, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-cutânea de inotersen 300 miligramas (n=112), ou placebo (n=60), indicou que inotersen melhorou a qualidade de vida (utilizando o questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QOL-DN*) em relação ao comparador.
- ✓ Não foi possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento, mas parece significativa.
- ✓ Observaram-se problemas de toxicidade importantes que devem ser monitorizados.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

- Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Inotersen no tratamento de doentes com hATTR no estágio 2 de polineuropatia e doentes no estágio 1 que não respondem, que apresentam intolerância ou não são elegíveis para o tratamento farmacológico prévio com tafamidis). INFARMED IP. 1 de julho de 2019;
- Clinical Study Report. 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). ISIS420915-CS2. 2 October 2017 / Benson MD et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 22-31.