

NOTA TÉCNICA Nº 3300/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 4ª Vara Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5021193-91.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **02/08/2023**
- 1.5. Data da Resposta: **18/08/2023**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 26/11/1965 – 57 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiloidose Hereditária relacionada à Transtirretina ou Polineuropatia Amiloidótica Familiar relacionada ao gene TTR - CID10 E85.1

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

Requisite-se ao NAT-JUS, com urgência, uma Nota Técnica com os seguintes esclarecimentos:

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

No SUS, a medicação tafamidis é a preconizada para o tratamento da doença. Entretanto, para pacientes em estágio mais avançado da doença, como é citado pelo solicitante que se trata o caso do paciente em tela, não há indicação desse medicamento. O medicamento vutrisirana foi aprovado pela ANVISA em dezembro de 2022. Pela agência americana, FDA, foi aprovado em junho de 2022 e pela agência europeia de medicamentos, EMA, em setembro de 2022.

O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

Não e não houve avaliação nesse sentido.

O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

No SUS, a medicação tafamidis é a preconizada para o tratamento da doença. Entretanto, para pacientes em estágio mais avançado da doença, como é citado pelo solicitante que se trata o caso do paciente em tela, não há indicação desse medicamento.

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

No SUS, a medicação tafamidis é a preconizada para o tratamento da doença. Entretanto, para pacientes em estágio mais avançado da doença, como é citado pelo solicitante que se trata o caso do paciente em tela, não há indicação desse medicamento.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

O medicamento é de uso subcutâneo, e o próprio paciente ou um familiar podem ser treinados pela equipe de saúde para sua aplicação.

O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Conforme bula, o medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (até 30º) ou em geladeira (2 a 8º)

O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

O medicamento vutrisirana foi aprovado pela ANVISA em dezembro de 2022. Pela agência americana, FDA, foi aprovado em junho de 2022 e pela agência europeia de medicamentos, EMA, em setembro de 2022.

Há prova científica da efetividade do medicamento para o caso em análise? Quais os efeitos benéficos já comprovados?

Conforme ensaio clínico fase III placebo-controlado, HELIOS-A (Adams, 2023), no qual foram avaliados 164 pacientes (vutrisirana, n = 122; grupo de referência patisirana, n = 42); placebo externo, n = 77. A Vutrisirana atingiu o desfecho primário de alteração desde o início na Pontuação de Comprometimento da Neuropatia modificada +7 (mNIS+7) em 9 meses ($p = 3,54 \times 10^{-12}$) e todos os desfechos secundários de eficácia; melhorias significativas versus placebo externo foram observadas na Neuropatia Diabética de Qualidade de Vida de Norfolk, teste de caminhada de 10 metros (ambos aos 9 e 18 meses), mNIS+7, índice de massa corporal modificado e Escala de Incapacidade Geral construída por Rasch (todos em 18 meses). A redução de TTR com vutrisirana Q3M foi não inferior a patisirana Q3W dentro do estudo. A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada e consistente com a história natural da amiloidose ATTRv. Não houve interrupções ou mortes relacionadas ao uso de drogas. Assim, concluiu-se que a Vutrisirana melhorou significativamente os resultados relevantes para múltiplas doenças para amiloidose ATTRv versus placebo externo, com um perfil de segurança aceitável.

Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

AMVUTTRA 25MG/0,5ML

4.2. Princípio Ativo: VUTRISIRANA SÓDICA

4.3. Registro na ANVISA: 1936100040016

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

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: o SUS disponibiliza tratamentos de suporte. Existem duas formas de tratamento para a doença: (1) Medicamentos: No SUS, o uso de tafamidis meglumina é o medicamento padronizado como alto custo, sendo rigorosamente acompanhado em centros de referência. Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático. (2) Transplante hepático: esse procedimento permite parar a progressão dos sintomas, mas não cura lesões já existentes

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não

4.7. Recomendações da CONITEC: Não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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

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

presença de disautonomia, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante, levanta a suspeita clínica de uma amiloidose por TTR.

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide. Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre, explicando o quadro clínico que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo e motora completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória numa evolução para óbito em média de 10 anos.

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

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

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

O vutrisirana é uma nanopartícula lipídica carreadora de um siRNA, desenvolvida para o potencial tratamento subcutâneo e trimestral das amiloidoses hereditárias e de tipo selvagem mediada por transtirretina. Os estudos clínicos de fase 3 conduzidos com esse medicamento estão ativos e têm previsão de conclusão para a partir de 2025 (Brasil, 2022). A medicação foi aprovada pela ANVISA e por outras agências internacionais no final de 2022, voltada para pacientes com polineuropatia estágios I e II (Keam, 2022). Em ensaio clínico randomizado, a ação da vutrisirana foi não inferior à patisirana (Adams, 2023).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora de anormalidades neurofisiológicas e da qualidade de vida

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O PCDT da doença recomenda o uso de tafamidis meglutina para pacientes em estágio I da doença. Para pacientes com falha nessa terapêutica, bem como aqueles com doença mais avançada, o patisirana está em consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à sua incorporação. A medicação em tela, vutrisirana, tem um custo de R\$ 984.943,49 por dose, que deve ser repetida a cada três meses. Não existem protocolos clínicos para o uso dessa medicação no Brasil e os ensaios clínicos disponíveis na literatura não são randomizados de alto impacto.

5.5. Referências bibliográficas:

- Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023 Mar;30(1):1-9.
- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Outubro/2018. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf
- Keam SJ. Vutrisiran: First Approval. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1419-1425.
- Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther*. 2020 Dec; 9(2): 317–333
- Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2020 May;36(5):799-808

5.6. Outras Informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP