

## **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](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**