

NOTA TÉCNICA Nº 5613/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 19ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF 3
- 1.3. Processo nº: 5034654-33.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 01/12/2023
- 1.5. Data da Resposta: 07/12/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/05/1946
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiloidose Hereditária relacionada à Transtirretina – CID E85.1

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

3.1. O medicamento não foi incorporado ao SUS. Há proposta de incorporação, ou houve proposta de incorporação não acatada ou de não-incorporação? Não foi ainda avaliado este medicamento. A aprovação do medicamento pela ANVISA se deu em 05/12/2022.

3.2. O medicamento requerido (Vutrisirana – AMVUTTRA®) é recomendado ao tratamento da doença de que padece o autor (Amiloidose Hereditária relacionada à Transtirretina ou Polineuropatia Amiloidótica Familiar relacionada ao gene TTR (CID-10: E85.1) considerando, especialmente, a atual fase da doença descrita no relatório médico colacionado à petição inicial (ID 307529363)? Sim, o medicamento é aprovado para tal indicação.

3.3. O SUS oferece alternativa de tratamento? Qual? É indicada ao autor, considerando o estágio atual da doença? O PCDT da doença não sugere linhas de tratamento para pacientes com falha ao tafamidis ou em estágios mais avançados da doença, situação na qual o paciente em tela se enquadra, de acordo com os documentos médicos anexados.

3.4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficácia semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do fármaco pretendido? O PCDT da doença não sugere linhas de tratamento para pacientes com falha ao tafamidis ou em estágios mais avançados da doença, situação na qual o paciente em tela se enquadra, de acordo com os documentos médicos anexados.

3.5. A infusão do medicamento demanda a internação do paciente ou necessita ser realizada em ambiente hospitalar? De acordo com a bula do medicamento, o mesmo deve ser administrado por profissional de saúde.

3.6. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Vutrisirana (Amvuttra[®]) de 25mg

4.2. Princípio Ativo: vutrisirana sódica

4.3. Registro na ANVISA: Sim

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 deambulatoria numa evolução para óbito em média de 10 anos.

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

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

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

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:

Para pacientes com falha nessa terapêutica, bem como aqueles com doença mais avançada, como o paciente em tela (que não está mais classificado como estágio I, de acordo com os documentos clínicos anexados) 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.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

Réu: SUS

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