

NOTA TÉCNICA Nº 967/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5005943-52.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 13/05/2022
- 1.5. Data da Resposta: 20/05/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 17/05/1969 – 52 anos
- 2.2 Sexo: M
- 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 - CID E85.1

Paciente apresenta quadro progressivo há 13 anos de alteração sensitiva em membros inferiores, de caráter simétrico e com predomínio distal, caracterizada por hipoestesia tátil e dolorosa até o nível de tornozelos e posterior ascensão até o nível de joelhos associada à sensação de formigamento e queimação nos pés, de forte intensidade, com piora no período noturno, sem melhora com o uso de analgésicos simples e opióides, com edema e xerose importante nos membros inferiores; evoluindo após 2 anos com fraqueza muscular em membros inferiores de predomínio distal com dificuldade para deambular com quedas frequentes (“paciente tropeçava nos próprios pés”) bem como dificuldade para subir escadas e andar longas distâncias.

Paciente há 4 anos apresenta também episódios de dor abdominal difusa, de forte intensidade, associada à alteração do hábito intestinal com diarreia e perda ponderal importante (perda de 30 Kg nos últimos 12 meses), sensação de saciedade precoce com náuseas e vômitos após as refeições e distensão abdominal importante. Paciente apresenta diagnóstico definitivo de Amiloidose Hereditária relacionada à Transtirretina (hATTR) no estágio 2 de acordo com o estadiamento PAF-TTR sem indicação de tratamento com Tafamidis (de acordo com o PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Portaria Conjunta No 22, de 2 de Outubro de 2018) e sem indicação para realização de transplante hepático, com acometimento sensitivo nos membros inferiores e superiores, disautonomia gastrointestinal importante e envolvimento cardíaco grave. Devido à rápida progressão dos sintomas neuropáticos, paciente em estágio 2 da doença.

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

De que doença padece o autor? Trata-se de doença rara?

Trata-se de polineuropatia amiloidótica familiar. 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, esta última ligada ao depósito tecidual de TTR nativa, há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR. Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante. Estudos epidemiológicos no norte de Portugal encontraram uma prevalência de 1/1000 e uma frequência de portador da mutação de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada área endêmica da PAF e nela, a idade média do início é de 33 anos. Por outro lado, a idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada na Suécia, entre outros países. Países como Japão e Suécia também são considerados como contendo áreas endêmicas de PAF. Em estudo recente que avaliou dados extraídos de casos publicados, observou-se que dos 532 casos únicos identificados distribuídos entre 30 países, o Japão foi o mais frequente (18,6%). Dados epidemiológicos não estão publicados sobre a população brasileira (Brasil, 2018).

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento dessa doença (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados.

Conforme o PCDT para a doença (Brasil, 2018), 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. O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença. Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento. As indicação, realização e

acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente. Dentro do PCDT, o tratamento medicamentoso preconizado é com a medicação tafamidis. O uso de tafamidis meglumina é recomendado 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. Recomenda-se o tratamento com tafamidis meglumina, uma vez que este agente apresentou 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. Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis meglumina também é recomendado, pois este mostrou-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do IMC modificado e qualidade de vida dos pacientes. Os pacientes em uso de tafamidis meglumina devem ser rigorosamente acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica.

Outro fármaco, porém mais novo, é a patirisana. Patisiran é uma formulação de RNA de interferência pequena (siRNA) específica para TTR em nanopartículas lipídicas, que demonstrou reduzir substancialmente a produção de formas variantes e de tipo selvagem de TTR em pacientes com ATTR hereditária e em indivíduos saudáveis (Adams, 2018; Suhr, 2015). O benefício foi demonstrado em ensaios clínicos em pacientes com PAF devido a ATTR (Adams, 2018; Adams, 2021) e para pacientes com cardiomiopatia amilóide devido a ATTR em comparação a placebo. Não foi realizada comparação direta da medicação com o tafamidis, disponível no SUS.

Os primeiros ensaios clínicos de maior relevância com o uso da medicação foram publicados em 2018 e a medicação foi aprovada pelo FDA, agência regulatória americana, em 2018

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922orig1s000toc.cfm).

Pela ANVISA, a medicação foi aprovada em 2020 (<http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes->

[tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=onpattro-patisirana-sodica-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5876031&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content](https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=onpattro-patisirana-sodica-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5876031&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content))

O está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação ou de não incorporação pela Conitec?

Não está incorporado no SUS. Não foi avaliado pela CONITEC, mas consta em documento de monitorização do horizonte terapêutico da agência de 2021 (disponível em http://conitec.gov.br/images/banners/2021/2021-02-17_Informe_MHT_terapia_avancada.pdf)

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

Dentre os documentos médicos apresentados há o relato de que o paciente fez uso de tafamidis meglutima, disponível no SUS, por cinco anos, com progressão da doença.

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?

Dentre os documentos médicos apresentados há o relato de que o paciente fez uso de tafamidis meglutima, disponível no SUS, por cinco anos, com progressão da doença.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Sim, pois há necessidade de pré-medicação para redução do risco de reações e eventos adversos relacionados à medicação e infusão do medicamento com vigilância da equipe de saúde- médicos e enfermeiros- com duração de 80 minutos por sessão (conforme descrito nas bula americana e brasileira: https://www.alnylam.com.br/sites/default/files/pdfs/ONPATTRO_Bula_paciente_approvada.pdf e https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000lbl.pdf)

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

A orientação é de conservar no refrigerador (2°C a 8°C). Se a refrigeração não estiver disponível, o ONPATTRO® pode ser armazenado em temperatura ambiente (até 25°C) por até 14 dias. Essas informações são retiradas da bula aprovada pela ANVISA.

O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando?

Não, ele é aprovado pela ANVISA desde 2020 e pela agência americana desde 2018.

Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando?

Medicamento possui registro na ANVISA.

Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Patisirana (Onpattro)

4.2. Princípio Ativo: PATISIRANA SÓDICA

4.3. Registro na ANVISA: 1936100010011

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. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: PATISIRANA SÓDICA

4.7.2. Laboratório: Specialty Pharma Goiás Ltda

4.7.3. Marca comercial: Onpattro®

4.7.4. Apresentação: 2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: Não adquirido no preço do governo.

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: US\$ 2,062.62 (preço em dólar por frasco)

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose recomendada: Administrar 3 frascos de Patisirana 2mg/mL (equivalente a 21mg ou 10,5 mL), via IV, a cada 3 semanas.

4.9. Fonte de custo da tecnologia: DRUGS.COM. Onpattro Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. Acessado em 20/05/2022. Disponível em:

<https://www.drugs.com/price-guide/onpattro>

4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliada. Mas consta em documento de monitorização do horizonte terapêutico da agência de 2021 (disponível em

http://conitec.gov.br/images/banners/2021/2021-02-17_Informe_MHT_terapia_avancada.pdf

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.

Outro fármaco, porém mais novo, é a patirisana. Patisiran é uma formulação de RNA de interferência pequena (siRNA) específica para TTR em nanopartículas lipídicas, que demonstrou reduzir substancialmente a produção de formas variantes e de tipo selvagem de TTR em pacientes com ATTR hereditária e em indivíduos saudáveis (Adams, 2018; Suhr, 2015). O benefício foi demonstrado em ensaios clínicos em pacientes com PAF devido a ATTR (Adams, 2018; Adams, 2021) e para pacientes com cardiomiopatia amilóide devido a ATTR em comparação a placebo. Não foi realizada comparação direta da medicação com o tafamidis, disponível no SUS.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle sintomático e de progressão da doença.

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O paciente apresenta sintomas correspondentes ao estágio 2 da doença, não estando incluídos nas indicações do tafamidis de acordo com o PCDT. A medicação pleiteada foi estudada para pacientes com estágio 2. Os ensaios clínicos disponíveis foram patrocinados pela empresa produtora da medicação, o que pode ser potencial risco de viés. Os benefícios observados se relacionam primariamente à estabilização da neuropatia, com algum potencial de melhora e melhora da qualidade de vida. Não são descritos nos documentos apresentados os motivos pelos quais o paciente em tela não é candidato a transplante hepático, o qual é considerado a próxima linha de tratamento no SUS. O PCDT da doença afirma a necessidade de seguimento dos pacientes que tenham

indicação de tratamento medicamentoso sejam acompanhados em centros de referência especializados.

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

() SIM, com potencial risco de vida

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

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11

Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T; patisiran Global OLE study group. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021 Jan;20(1):49-59. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9. Epub 2020 Nov 16. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Feb;20(2):e2. PMID: 33212063.

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Outubro/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_PAF_2018.pdf [consultado em 18/05/2022]

Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Jan;22(1):121-129

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

Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109

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