

NOTA TÉCNICA Nº 969/2022 - 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: 5009121-09.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 13/05/2022
- 1.5. Data da Resposta: 18/05/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 17/08/1966 – 55 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Síndrome da Quilomicronemia Familiar (SQF) - CID E78.3**

Apresenta dores abdominais frequentes, sem causa aparente, hepatoesplenomegalia, já teve episódio de plaquetopenia, por provável hiperesplenismo. Devido à hepatoesplenomegalia foi feita a suspeita de Esquistossomose em outro serviço, diagnóstico que foi afastado após sorologia e biópsia. Teve episódio de pancreatite aguda e em ressonância nuclear magnética realizada em 12/11/2015 observou-se alterações do parênquima pancreático sugestivas de pancreatite prévia. Foram afastadas causas secundárias, como hipotireoidismo, doença renal (síndrome nefrótica), uso de medicamentos que elevam os triglicérides. Em 22/08/2019 foi feito teste genético, para painel de pancreatites e quilomicronemia familiar (SQF) com confirmação de mutação patogênica no gene LPL, que codifica a LPL (lipoproteína lipase), enzima chave no metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomicrons e VLDL). O diagnóstico de SQF foi então confirmado. Na evolução, seus níveis de triglicérides vêm se mantendo entre 5.000 e 8.000 mg/dL, a despeito da dieta restritiva e de medicação hipolipemiante (fibrato, estatina e ácidos graxos ômega-3). Tornou-se pré-diabética e posteriormente portadora de diabetes, provavelmente secundário à pancreatite (insuficiência pancreática endócrina). Devido ao comprometimento hepático desenvolveu quadro de hipertensão portal, com varizes esofágicas, as quais foram tratadas por via endoscópica. Ecoendoscopia mostrou em 23/01/2020 a presença de alterações pancreáticas compatíveis com pancreatite crônica, microlitíase vesicular, deformidade bulbar, hérnia hiatal. Pesquisa de H. pylori foi negativa. Ressonância nuclear magnética de abdômen superior em 12/11/2015 revelou fígado de dimensões aumentadas, alterações sequelares de natureza pósinflamatória (pancreatite) na cauda pancreática caracterizada por redução volumétrica da cauda e tecido de aspecto fibrocatricial determinando sinais de processo aderencial com a câmara gástrica, corpo pancreático, vasos esplênicos, e baço.

Restante do parênquima pancreático com morfologia globosa, bordos rombos, sinal discretamente heterogêneo. Esplenomegalia homogênea, índice esplênico estimado em 1.477 (normal até 480).

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

Trata-se de doença rara ou raríssima? 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 dessa doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados.

Trata-se de doença autossômica recessiva com prevalência de 1 caso para cada 1.000.000 de habitantes (Teramoto, 2018). A medicação pleiteada foi aprovada pela ANVISA em agosto de 2021 e ainda não foi aprovada pelo FDA americano, tendo sido aprovado pela agência regulatória europeia em 2019.

O tratamento envolve medidas de longo prazo e medidas para complicações agudas relacionadas à doença. O tratamento agudo envolve jejum para reduzir a produção de quilomícrons e aumentar a depuração natural, além de controle de qualquer hiperglicemia, além de tratamento de suporte para qualquer pancreatite subjacente. A única terapia universal atual de longo prazo é a restrição da ingestão total de gordura para menos de 10 a 15% das calorias diárias (15 a 20 g por dia). Isso é desafiador e considerado difícil por 90% dos pacientes. Também pode ser ineficaz na prevenção de quilomiconemia e pancreatite aguda. Os triglicerídeos de cadeia média também são usados em pacientes com quilomiconemia familiar. Alguns pacientes são tratados com fibratos, ácidos graxos ômega-3 e estatinas com resposta clínica razoável, mas essa abordagem é mais tipicamente útil na síndrome de quilomiconemia multifatorial (Esan, 2020).

Quanto aos estudos utilizando a medicação pleiteada, o primeiro estudo de fase 1 em humanos foi realizado em 33 indivíduos saudáveis. Volanesorsen foi administrado em dias alternados durante a primeira semana (Dias 1, 3 e 5) e depois uma vez por semana durante as 3 semanas seguintes (Dias 8, 15 e 22). O tratamento resultou em reduções substanciais dependentes da dose na apoC3 de 20%, 17%, 71% e 78% no Dia 29, 1 semana após a última dose, em doses de 50, 100, 200 e 400 mg, respectivamente, que foi associado a reduções dependentes da dose nos TGs de 20%, 25%, 43% e 44% (Graham, 2013).

Em estudo randomizado duplo-cego e placebo-controlado de fase 1, volanesorsen foi administrado semanalmente por via subcutânea por 13 semanas em 57 indivíduos com hipertrigliceridemia grave ou não controlada (randomizado 41:16) e 28 em terapia com

fibratos (randomizado 20:8). Os autores encontraram reduções de 31 a 79% nos triglicerídeos (média dos mínimos quadrados) no grupo que recebeu volanersonen em comparação com um aumento de 20% no placebo. Da mesma forma, quando o volanesorsen foi adicionado à terapia com fibratos, a apoC3 novamente diminuiu de maneira proporcional à dose de 200 para 300mg, aliada a reduções concordantes de 52-65% nos triglicerídeos (Gaudet, 2015).

O estudo de fase 3 CS6 (APPROACH) avaliou a eficácia e segurança do volanesorsen em 66 pacientes adultos com triglicérides > 750mg/dl. Na coorte randomizada, 41 pacientes eram homozigotos ou heterozigotos compostos para 25 mutações inativadoras diferentes em LPL, e 11 pacientes tinham mutações bialélicas em proteínas acessórias ou eram duplamente heterozigotos para mutações LPL e APOA5 ou LMF1, enquanto 14 pacientes não tinham mutações identificáveis. Eles foram randomizados 1:1 a 52 semanas de volanesorsen subcutâneo semanal (285mg) ou placebo. Os pacientes foram submetidos a um período de estabilização da dieta compreendendo <20g de gordura por dia e restrições obrigatórias de álcool antes da randomização. No grupo volanesorsen, os níveis de triglicérides foram reduzidos em 53% em 6 meses e 40% em 12 meses (Witztum, 2109).

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

Não está incorporado e não houve proposta de avaliação pela CONITEC que tenha sido identificada em busca dirigida.

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

Conforme os estudos clínicos descritos acima, a eficácia do medicamento é superior ao placebo na vigência de dieta ótima e seu potencial de efeito é superior aos medicamentos disponíveis no SUS, embora a busca por evidências científicas não levem a nenhum estudo de comparação direta de tal medicação com outras possibilidades disponíveis no SUS.

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?

Existem complicações agudas como pancreatite e complicações decorrentes da elevação crônica dos lípidos.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Não, pois seu uso é subcutâneo e a apresentação é disponível em seringas preenchidas. Sendo assim, o próprio paciente ou outro cuidador, mesmo que leigo, pode aplicar a medicação.

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

Conforme informações fornecidas pela ANVISA, os cuidados referentes à conservação são conservar a temperatura entre 2 e 8°C (refrigerador) e proteger da luz.

O produto é acondicionado em seringa padrão de vidro transparente de 2,25 ml com agulha fixa equipada com um regulador, êmbolo e haste do êmbolo. Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade provisório para o produto, de 36 meses à 5°C ± 3°C protegido da luz, com armazenamento do usuário final em temperatura ambiente (a 30 °C ± 2°C/75% UR) por até 6 semanas ao abrigo da luz.

Os resultados dos testes confirmatórios de fotoestabilidade indicaram que, embora o produto terminado não seja completamente impermeável aos efeitos de UVA e CWL, a taxa de fotodegradação é lenta. Consequentemente, não são necessárias precauções especiais para proteger o produto terminado dos efeitos da luz durante as atividades de formulação do medicamento.

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?

A medicação tem registro válido na ANVISA desde 23/08/2021, sendo válido até agosto de 2024. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351593000202043/?nomeProduto=waylivra>).

Há estudos científicos que comprovem a eficácia do medicamento de mandado para o tratamento da doença de que padece a autora?

Sim, descritos detalhadamente no primeiro quesito. Ressalta-se que nos mesmos a comparação da medicação (associada a dieta rigorosa) é feita com placebo e dieta isoladamente e não com as medicações já existentes, embora a magnitude da redução dos triglicérides encontrada nos estudos não seja habitualmente vista com o uso de tais medicações.

Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Waylivra (Volanesorsena)

4.2. Princípio Ativo: VOLANESORSENA SÓDICA

4.3. Registro na ANVISA: 1577000030010

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

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: atorvastatina, pravastatina, sinvastatina, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato.

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

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: VOLANESORSENA SÓDICA

4.7.2. Laboratório: PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.

4.7.3. Marca comercial: WAYLIVRA

4.7.4. Apresentação: 200 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 121.716,53

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 208.463,94

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose diária recomendada: 285 mg de volanesorsena em uma solução de 1,5 ml injetado por via subcutânea uma vez por semana durante 3 meses, seguido de administração a cada duas semanas como adjunto à dieta.

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência maio de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Volanesorsena é um inibidor do oligonucleotídeo antisense quimérico 2'-O-(2 metoxietil) (2' MOE ASO) da proteína de alvo molecular apolipoproteína C-III (apoC-III). A tecnologia *antisense* interrompe o processo de produção da proteína causando a degradação do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) e, assim, evitando a tradução da proteína específica. Os oligonucleotídeos *antisense* são projetados para serem específicos de sequência com alta afinidade de ligação ao seu RNA alvo exclusivo. Volanesorsena é projetada para se ligar ao RNAm de apoC-III humana e promover uma redução na proteína apoC-III. O tratamento antisense com volanesorsen reduz a síntese e produção de apoC-III especificamente no nível genético por meio da ligação e causando a

degradação do RNAm da apoC-III. A apolipoproteína C-III, um importante regulador dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, é uma glicoproteína de 79 aminoácidos sintetizada principalmente no fígado e, em menor proporção, pelo intestino. Várias moléculas da proteína residem na superfície de lipoproteínas e HDL contendo a apolipoproteína B (apoB) e trocam rapidamente entre essas partículas. A maioria da apoC-III é associada a lipoproteínas ricas em triglicerídeos em pacientes hipertrigliceridêmicos. Através do seu novo mecanismo de ação de redução da apoC-III, volanesorsena mostrou reduções consistentes e dependentes da dose nos triglicerídeos circulantes. Volanesorsena demonstrou eficácia sustentada em todos os grupos de pacientes estudados até o momento, com níveis variáveis de triglicerídeos da linha basal e com e sem terapia concomitante de redução de lipídios (por exemplo, estatinas, fibratos e óleos de peixe). Nos pacientes com SQF com níveis de triglicerídeos na casa dos milhares, o tratamento com volanesorsena resultou em reduções consistentes de triglicerídeos, variando de 60% a 77% em 3 meses, em 3 estudos separados. Essas reduções sugerem que a medicação tem o potencial para manejar níveis extremamente altos de triglicerídeos resistentes a outras terapias e, conseqüentemente, reduzir o risco de pancreatite, bem como a ocorrência de outros sintomas em pacientes com SQF.

Quanto aos estudos utilizando a medicação pleiteada, o primeiro estudo de fase 1 em humanos foi realizada em 33 indivíduos saudáveis. Volanesorsen foi administrado em dias alternados durante a primeira semana (Dias 1, 3 e 5) e depois uma vez por semana durante as 3 semanas seguintes (Dias 8, 15 e 22). O tratamento resultou em reduções substanciais dependentes da dose na apoC3 de 20%, 17%, 71% e 78% no Dia 29, 1 semana após a última dose, em doses de 50, 100, 200 e 400 mg, respectivamente, que foi associado a reduções dependentes da dose nos TGs de 20%, 25%, 43% e 44% (Graham, 2013).

Em estudo randomizado duplo-cego e placebo-controlado de fase 1, volanesorsen foi administrado semanalmente por via subcutânea por 13 semanas em 57 indivíduos com hipertrigliceridemia grave ou não controlada (randomizado 41:16) e 28 em terapia com fibratos (randomizado 20:8). Os autores encontraram reduções de 31 a 79% nos triglicerídeos (média dos mínimos quadrados) no grupo que recebeu volanersonen em comparação com um aumento de 20% no placebo. Da mesma forma, quando o volanesorsen foi adicionado à terapia com fibratos, a apoC3 novamente diminuiu de maneira proporcional à dose de 200 para 300mg, aliada a reduções concordantes de 52-65% nos triglicerídeos (Gaudet, 2015).

O estudo de fase 3 CS6 (APPROACH) avaliou a eficácia e segurança do volanesorsen em 66 pacientes adultos com triglicérides >750mg/dl. Na coorte randomizada, 41 pacientes eram homozigotos ou heterozigotos compostos para 25 mutações inativadoras diferentes em LPL, e 11 pacientes tinham mutações bialélicas em proteínas acessórias ou eram

duplamente heterozigotos para mutações LPL e APOA5 ou LMF1, enquanto 14 pacientes não tinham mutações identificáveis. Eles foram randomizados 1:1 a 52 semanas de volanesorsen subcutâneo semanal (285mg) ou placebo. Os pacientes foram submetidos a um período de estabilização da dieta compreendendo <20g de gordura por dia e restrições obrigatórias de álcool antes da randomização. No grupo volanesorsen, os níveis de triglicérides foram reduzidos em 53% em 6 meses e 40% em 12 meses (Witztum, 2109).

Conforme os estudos clínicos descritos acima, a eficácia do medicamento é superior ao placebo na vigência de dieta ótima e seu potencial de efeito é superior aos medicamentos disponíveis no SUS, embora a busca por evidências científicas não levem a nenhum estudo de comparação direta de tal medicação com outras possibilidades disponíveis no SUS. Existe um risco da ordem de mais de 10% de complicações hematológicas (plaquetopenia), devendo haver monitorização.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Redução do nível de lípides plasmáticos e de complicações agudas e de longo prazo relacionadas à síndrome.

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A medicação foi estudada como adjuvante à dieta em pacientes adultos com síndrome de quilomicroemia familiar geneticamente confirmada e com alto risco de pancreatite, nos quais a resposta à dieta e à terapia de redução de triglicérides foi inadequada. Os dados científicos são provenientes de poucos estudos científicos, com pequena amostra, dada a raridade da doença. Nesses estudos, a medicação foi comparada com placebo e não às medicações disponíveis no SUS, as quais são altamente eficazes em pacientes com disfunções dos lípidos de etiologia multifatorial.

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

NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Esan, O., & Wierzbicki, A. S. (2020). Volanesorsen in the Treatment of Familial Chylomicronemia Syndrome or Hypertriglyceridaemia: Design, Development and Place in Therapy. *Drug design, development and therapy*, 14, 2623–2636. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S224771>

Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, Geary RS, Hughes SG, Viney NJ, Graham MJ, Crooke RM, Witztum JL, Brunzell JD, Kastelein JJ. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):438-47

Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013 May 24;112(11):1479-90.

Teramoto R, Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Nakahashi T, Konno T, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K. Molecular and functional characterization of familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:272-278

Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, Yang Q, Hughes SG, Geary RS, Arca M, Stroes ESG, Bergeron J, Soran H, Civeira F, Hemphill L, Tsimikas S, Blom DJ, O'Dea L, Bruckert E. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):531-542

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