

NOTA TÉCNICA Nº 1088/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5003825-23.2024.4.03.6104
- 1.3. Data da Solicitação: 24/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 12/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/02/1952– 73 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Santos/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID-10:E85.1 - Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF).

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

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
- (b) **Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
- (c) **comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**
- (d) **imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
AMVUTTRA 25MG/0,5ML	VUTRISIRANA SÓDICA	1936100040016	Não	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	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
VUTRISIRANA SÓDICA	AMVUTTRA	SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA	50 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	R\$ 483.767,81	1 amp sc cd 3 meses	R\$ 1.935.071,24
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						R\$ 1.935.071,24
MÉDICO PRESCRITOR			SAÚDE SUPLEMENTAR			

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 02/2025

4.3. 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 RNA pequeno interferente (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. 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 paciente é acometido por uma doença genética, progressiva e incurável, causada pela mutação do gene da transtirretina com a formação de depósitos de amilóide nos tecidos do corpo incluindo nervos periféricos.

Há estudo pivotal demonstrando eficácia da droga em redução dos sintomas de polineuropatia, da incapacidade causada pela polineuropatia e melhora na qualidade de vida. As medidas de desfecho **não envolvem mortalidade** e os resultados dos estudos foram obtidos ao longo de **18 meses**.

Para pacientes com falha terapêutica a tafamidis, bem como aqueles com doença não mais classificado como estágio I, de acordo com os relatório clínico, a patisirana foi avaliada pela CONITEC, com recomendação final desfavorável à sua incorporação. A medicação em tela, vutrisirana, com alto custo por dose 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

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 – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CbaF) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde.

Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP