

Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 692/2021

Vitória, 28 de junho de 2021

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Primeira Câmara Cível – Desembargadora Dr^a. Janete Vargas Simões – sobre o medicamento: **Vydaqel 20mg® (Tafamidis Meglumina)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Inicial o Autor, trata-se de idoso com 82 anos portador de cardiopatia grave CID E85, com notório agravamento desde setembro 2020, necessitando fazer uso diário de Tafamidis Meglumina 20mg. Relata que solicitou administrativamente e que foi informado que o seu pedido foi indeferido.
2. Às fls. 17 consta receituário emitido em 10/06/21, com prescrição do medicamento Tafamidis Meglumina - 4 comprimidos 1x ao dia.
3. Às fls. 18 consta protocolo de abertura de processo junto à Farmácia Cidadã Estadual de Vila Velha, 11/03/2021.
4. Às fls. 19 consta laudo médico emitido em 22 de fevereiro de 2021, onde relata paciente com sintomas de síncope e dispneia com início em 09/20, investigação demonstrou hipertrofia ventricular e ecocardiograma sugestivo de amiloidose cardíaca, confirmada em cintilografia miocárdica com pirofosfato. **Realizado teste genético negativo**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

para alterações no gene TTR, apontando para diagnóstico de amiloidose cardíaca forma senil. Atualmente apresentando episódios sincopais e pré-sincopais, corroborados por TILT test francamente positivo e hipotensão postural constatada em consulta médica. Tem, também, sintomas de dispnéia para esforços habituais (CFIII). Pelo exposto, caracteriza-se paciente com cardiopatia grave. **Indica CID 10: E85 (Amiloidose).**

5. Às fls. 20 e 21 consta cintilografia do miocárdio com pirofosfato 03/12/2020, impressão: **sinais cintilográficos sugestivo de amiloidose cardíaca.**
6. Às fls. 25 consta laudo de teste de inclinação ortostática, 24/09/20, conclusões: teste positivo para síncope vasovagal, reprodução de sintomatologia clínica.
7. Consta mapa de pressão arterial.
8. Às fls. 35 à 38 conta ecocardiograma transtorácico 22/09/2020. Conclusão: ventrículo esquerdo com hipertrofia miocárdica de grau importante; função diastólica indeterminada; insuficiência mitral discreta.
9. **Às fls. 39 consta estudo do laudo eletroneuromiográfico, 19/11/2020, impressão diagnóstica: exame normal.**

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3)



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.



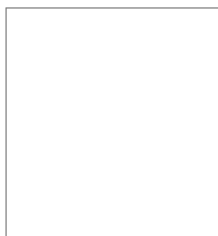
Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

DA PATOLOGIA

1. A amiloidose caracteriza-se pela deposição localizada ou sistêmica de proteínas com estrutura terciária instável, que se agregam e formam as fibrilas amiloidóticas. Estas fibrilas são insolúveis e notavelmente resistentes à proteólise, sendo capazes de se depositarem no coração, nos rins, no fígado, no trato gastrointestinal, nos pulmões e nas partes moles. Estes depósitos de proteína fibrilar resultam em disfunção do órgão ou tecido afetado.
2. A **Amiloidose Cardíaca (AC)** é uma cardiopatia frequentemente subdiagnosticada e uma causa importante de insuficiência cardíaca. Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloides conhecidas, mas somente cinco frequentemente infiltram o coração, causando cardiopatia. São elas: Imunoglobulina de Cadeia Leve (AL), imunoglobulina de cadeia pesada, Transtirretina (TTR), amiloide sérica A e apolipoproteína AI.
3. As formas AL e TTR são as mais comuns e possuem diferentes cursos clínicos, prognóstico e formas distintas de tratamento. Na forma **AL**, as fibrilas são compostas por imunoglobulinas de cadeia leve produzidas por população de clones das células plasmáticas, localizada na medula óssea. Assim, seu tratamento é baseado em quimioterápicos que tenham como alvo a célula plasmática.
4. Na forma **TTR**, os depósitos são formados por monômeros ou dímeros anômalos da proteína tetramérica de produção hepática TTR, cuja origem pode ser relacionada a mutações genéticas de origem familiar (TTRmutada ou TTRm) ou a forma Selvagem/Senil (TTRs). Mais de cem mutações conhecidas são relacionadas à TTRm, relacionadas à herança autossômica dominante, que podem acometer indivíduos de qualquer idade, predominante homens de mais idade.

DO TRATAMENTO

1. A forma AL já possui terapêutica quimioterápica estabelecida e a decisão do esquema terapêutico depende de fatores clínicos e genéticos associados. A translocação T é



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

observada em 50% dos pacientes e associada a uma pior resposta ao tratamento com bortezomibe e imunomoduladores, mesmo após a adição de ciclofosfamida. Nestes casos a opção por melfalan oral ou transplante autólogo deve ser cogitada. O ganho de 1q21 é menos frequente na AL do que no mieloma múltiplo, mas pode ser encontrado em até 20% dos casos. Esta mutação está associada a piores resultados com a terapia oral com melfalan e dexametasona sem a adição de bortezomibe. Pelo menos três V λ genes contribuem para a codificação da maioria das cadeias leves λ : IGLV2-14, IGVL6-57 e IGLV3-1. O gene LV1-44 está associado ao acometimento miocárdico, principal determinante de sobrevida.⁴ Geralmente a forma AL tem seu tratamento orientado pelo hematologista.

2. Até há pouco tempo, a forma de amiloidose TTR não apresentava outra opção terapêutica que não o transplante coração/fígado, um procedimento de alta complexidade e morbimortalidade. Recentemente, por meio da percepção da estabilização da AC em pacientes portadores de neuropatia amiloidótica familiar – associada à TTRm, iniciou-se uma série de estudos investigando a ação dos estabilizadores de TTR no acometimento miocárdico. Alguns dados preliminares já mostram associação independente de medicamentos estabilizadores de TTR como o tafamidis e o diflunisal, em pacientes com AC forma TTR com o resultado composto de sobrevivência e transplante cardíaco ortotópico. Estudo multicêntrico prospectivo (ATTRACT) testando a eficácia do tafamidis na AC forma TTR está em vias de ser publicado e deve trazer novas perspectivas a esta grupo de pacientes. Tafamidis e patisiran demonstraram ser eficazes em ensaios clínicos. Indicações adicionais para esses medicamentos e outras terapias, incluindo agentes que removem depósitos de amiloide, estão sob investigação contínua ou são usados off-label.

DO PLEITO

1. **Vydaquel 20mg® (Tafamidis Meglumina):** de acordo com bula do medicamento, está indicado para o tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico.

2. O **tafamidis** é uma droga que se liga aos sítios da transtirretina tiroxina e inibe a dissociação de tetrâmeros em monômeros, etapa limitante da velocidade na formação de proteína amiloide transtirretina (TTR). Foi mostrado previamente que foi capaz de retardar o comprometimento neurológico em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar
3. O tafamidis se liga, com cooperatividade negativa, aos dois sítios de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR prevenindo a dissociação em monômeros, que é a etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico. A inibição da dissociação do tetrâmero da TTR justifica o uso de Vyndaquel® para retardar a progressão da doença em pacientes com ATTR-PN e reduzir a mortalidade por todas as causas e a hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares em pacientes com ATTR-CM.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente cabe esclarecer que o medicamento pleiteado **Tafamidis Meglumina 20mg (princípio ativo da marca Vydaquel®)** se encontra **padronizado** na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), sendo disponibilizado pela rede estadual de saúde do Espírito Santo, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, exclusivamente para o tratamento de pacientes portadores de **POLINEUROPATIA AMILOIDÓTI-CA FAMILIAR (PAF) relacionada à proteína transtirretina**, conforme critérios de utilização predefinidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. **Ou seja, não está padronizado para tratamento do caso em tela.**
2. Pontuamos, para fins de esclarecimento, que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou através da **PORTARIA SCTIE-MS Nº 2, de 18 de JANEIRO de 2018**, a incorporação do **tafamidis meglumina para pacientes adultos para tratamento da amiloidose associada à transtirretina**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

3. De acordo em o referido protocolo, o diagnóstico laboratorial da PAF se dá por meio de:
 - **Biópsia:** Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente a biópsia de glândula salivar ou tecido adiposo (biópsia de pele e partes moles), por serem menos invasivas, ou de nervo ou reto (biópsia de ânus e canal anal), quando necessário. Todos os tecidos obtidos devem ser corados com vermelho-congo e examinados ao microscópio de polarização. É importante ressaltar que resultados negativos não descartam a amiloidose, e que a biópsia é altamente recomendável para determinação do início da doença.
 - **Teste genético:** O diagnóstico da mutação que confirma a PAF-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do **gene da TTR** (identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases), que devem ser utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático. **O diagnóstico genético tem um papel de destaque e não representa apenas mais um teste. Deve ser usado para detecção de portadores assintomáticos e para confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar.**
4. No presente caso, de acordo com laudo médico juntado aos autos, trata-se de paciente com sintomas de síncope e dispneia com início em 09/20, investigação demonstrou hipertrofia ventricular e ecocardiograma sugestivo de amiloidose cardíaca, confirmada em cintilografia miocárdica com pirofosfato. **Realizado teste genético negativo para alterações no gene TTR**, apontando para diagnóstico de amiloidose cardíaca



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

forma senil. Atualmente apresentando episódios sincopais e pré-sincopais, corroborados por TILT test francamente positivo e hipotensão postural constatada em consulta médica. Tem, também, sintomas de dispneia para esforços habituais (CFIII). **Não constam informações sobre os tratamentos prévios já realizados pelo paciente. Consta ainda exame de eletroneuromiografia normal.**

5. No tocante ao medicamento **Tafamidis meglumina**, de acordo com a Conitec, mesmo para os casos de **cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina** as evidências científicas são pouco robustas, pois, ainda que a evidência tenha sido avaliada de boa qualidade e baixo risco de viés, esta possui limitação amostral e imprecisões significativas a ser consideradas.
6. Não foram identificados por este Núcleo estudos científicos robustos que avaliam a eficácia e segurança do medicamento **Tafamidis meglumina** no tratamento da amiloidose cardíaca **não associada a transtirretina**, ou seja, **mediante análise das informações científicas disponíveis, pode-se concluir que não há estudos com bom delineamento metodológico que sustente o uso do referido medicamento para tratamento do caso em tela.**
7. **Cabe ressaltar ainda que de acordo com a bula do medicamento, disponível no site do laboratório fabricante, está indicado para o tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico.**
8. Frente ao exposto, considerando informação em laudo médico de que **paciente possui teste genético negativo para alterações no gene TTR, considerando exame de eletroneuromiografia normal (que não evidencia achados de polineuropatia)**, considerando que não foram localizadas evidências científicas que comprovem a eficácia do Tafamidis meglumina para tratamento da condição que aflige o Requerente, e considerando ainda indicação em bula do medicamento **Vydaqel 20mg® (Tafamidis Meglumina)**, esse Núcleo entende que mediante apenas



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

[v10n1.pdf](#). Acesso em 28 junho 2021.

Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20210104_Relatorio_Tafamidis_meglumina_CM_TTR_CP_70.pdf. Acesso em 28 junho 2021.

Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Tafamidis_PAF.pdf. Acesso em 28 junho 2021.