



CONITEC

Comissão Nacional de
Incorporação de
Tecnologias no SUS



i
informe

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

#02

**MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO
PARA O TRATAMENTO DA POLINEUROPATIA
AMILOIDÓTICA FAMILIAR ASSOCIADA À
TRANSTIRRETINA (PAF-TTR)**

agosto, 2017

MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO PARA O TRATAMENTO DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (PAF-TTR)

SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – DGITS/SCTIE/MS

REVISÃO TÉCNICA

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/INC

DANIEL ZANETTI SCHERRER – DGITS/SCTIE/MS

EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP

MARISA DA SILVA SANTOS – NATS/INC

ELABORAÇÃO

ANDREA BRÍGIDA DE SOUZA – DGITS/SCTIE/MS

ÁVILA TEIXEIRA VIDAL – DGITS/SCTIE/MS

POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES – DGITS/SCTIE/MS

PROJETO GRÁFICO

ERIKA FREITAS PACHECO PEREIRA – DGITS/SCTIE/MS

COMITÊ EDITORIAL

ALEXANDRE LEMGRUBER – OPAS/OMS

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/INC

AUGUSTO AFONSO GUERRA JUNIOR – CCATES/UFMG

DANIEL SAVIGNON MARINHO – CDTS/FIOCRUZ

ERIKA SANTOS DE ARAGÃO – INCT CITECS/ISC-UFBA

EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP

JORGE OTÁVIO MAIA BARRETO – EFG/FIOCRUZ

MARISA DA SILVA SANTOS – NATS/INC

MAURICIO GOMES PEREIRA – FS/UNB

PATRÍCIA MEDEIROS DE SOUSA – FAR/UNB

ROSIMARY TEREZINHA DE ALMEIDA – COPPE/UFRJ

MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO PARA O TRATAMENTO DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (PAF-TTR)

Apresentação

Esse documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes para o tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina.

Esclarece-se que esse material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

A Doença

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) associada à Transtirretina (PAF-TTR) é uma doença rara, autossômica dominante e uma das formas de manifestação da amiloidose transtirretina. A amiloidose transtirretina decorre da deposição extracelular de fibrilas amiloides compostas por transtirretina (TTR) (ANDO et al., 2013), uma proteína plasmática que transporta tiroxina e retinol, além de participar de processos relacionados ao crescimento axonal e à regeneração dos nervos (VIEIRA; SARAIVA, 2014).

Mutações no gene codificador da transtirretina podem resultar na produção de uma proteína mutante que tem o potencial de se dissociar de sua forma nativa tetramérica, sofrer *misfolding* (“mal enovelamento”) e agregar-se em fibrilas amiloides que se acumulam em diversos órgãos e tecidos, causando disfunção progressiva (ANDO et al., 2013). Dentre as mutações relacionadas à PAF, a mais prevalente é a p.Val30Met, na qual o aminoácido valina é substituído por metionina na posição 30 da transtirretina (SOARES et al., 2004).

A idade do início dos sintomas da doença varia entre a segunda e a nona décadas de vida, com grandes variações entre diferentes populações (JESUS et al., 2016; SOARES et al., 2004). Clinicamente, a PAF-TTR apresenta-se como uma doença progressiva, caracterizada por neuropatia periférica motora, sensorial e autonômica irreversível, que pode apresentar-se de muitas formas diferentes, com variações fenotípicas consideráveis entre indivíduos e regiões geográficas (ANDO et al., 2013; PARMAN et al., 2016). Podem estar presentes sintomas como disestesia, fraqueza muscular e atrofia, alterações na

percepção térmica e de dor, diminuição da temperatura da pele, cardiomiopatia, hipotensão ortostática, alterações oftalmológicas, anidrose, impotência sexual, perturbações na motilidade gastrointestinal, bexiga neurogênica, entre outros (ANDO et al., 2013).

A prevalência da PAF-TTR no Brasil não é conhecida (QUEIROZ et al., 2015). Entretanto, estima-se que a prevalência de casos diagnosticados da doença no mundo seja maior que 10.000 pacientes (SCHMIDT et al., 2016). De acordo com revisão de Schimidt et al. (2017), a prevalência de PAF-TTR sintomática por 1.000.000 de pessoas varia de 0,9 a 204 em países endêmicos (Japão, Portugal e Suécia) e de 0,3 a 56 em países não endêmicos (Bulgária, Chipre, França, Alemanha, Itália, Noruega, Espanha e Turquia) (SCHMIDT et al., 2017).

Tratamento farmacológico

Atualmente, o tratamento farmacológico da polineuropatia amiloidótica familiar é limitado (ANDO et al., 2013), sendo que apenas um medicamento, o tafamidis, possui registro de comercialização no mundo.

O tafamidis (Vyndaqel®) é um estabilizador de TTR, fabricado pela Pfizer, Inc. Foi registrado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2011 para o tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática de estágio 1. Nos Estados Unidos da América (EUA), o tafamidis recebeu designação de droga órfã para o tratamento de PAF-TTR em 2006, entretanto, o medicamento não foi registrado no *Food and Drug Administration* (FDA). No Brasil, o tafamidis foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em novembro de 2016 para o tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário (“Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RESOLUÇÃO - RE No 2.988, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2016”, 2016).

A empresa detentora do registro do medicamento no Brasil submeteu em fevereiro de 2017 uma proposta para incorporação do tafamidis no SUS para o tratamento de pacientes com amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial, com vistas a postergar o comprometimento neurológico periférico. A proposta está em análise pela CONITEC (“CONITEC - Tecnologias demandadas”, 2017).

Apesar das limitações do tratamento farmacológico da PAF-TTR, há medicamentos em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da doença, dentre os quais estabilizadores de transtirretina



e silenciadores de expressão gênica. Assim, este informe visa apresentar um painel dos medicamentos que estão sendo desenvolvidos para o tratamento da PAF-TTR e as evidências científicas disponíveis a esse respeito.

Estratégia de busca

Para localizar os medicamentos em fase de pesquisa clínica para a PAF-TTR, consultou-se o sítio eletrônico do ClinicalTrials.gov (CLINICAL TRIALS, 2017), utilizando-se os termos “transthyretin amyloid polyneuropathy”. Consideraram-se as tecnologias a partir da fase II de pesquisa clínica, com a PAF-TTR como alvo e sem registro para essa indicação terapêutica no Brasil.

As tecnologias doxiciclina + ácido tauroursodexocólico e revusiran não serão abordadas neste documento porque seus estudos clínicos alocaram pacientes com manifestações outras que não especificamente a polineuropatia (e.g. cardiomiopatia) ou a pacientes submetidos a transplante hepático. Assim, foram identificados quatro medicamentos: diflunisal, SOM0226, ALN-TTR02 e ISIS-TTRRx.

Posteriormente, utilizando-se os códigos de registro no ClinicalTrials.gov referentes aos estudos clínicos com os medicamentos identificados na etapa descrita nos parágrafos anteriores e aos nomes de cada uma dessas tecnologias, realizou-se uma busca na base de dados MEDLINE via PubMed para a pesquisa de resultados publicados dos estudos clínicos. Além disso, uma busca complementar por resultados desses estudos publicados em anais de congressos científicos também foi realizada.

A seguir, apresenta-se uma síntese das evidências científicas localizadas para as tecnologias diflunisal, SOM0226, ALN-TTR02 e ISIS-TTR Rx, organizadas de acordo com o mecanismo de ação no qual se baseiam: estabilização de TTR e silenciamento gênico.

Medicamentos em Desenvolvimento

A. Estabilizadores de transtirretina

1. Diflunisal (Dolobid®)

O diflunisal é um anti-inflamatório não esteroide derivado do ácido salicílico e seu potencial como medicamento para o tratamento da PAF-TTR tem sido estudado. O diflunisal não possui registro na ANVISA para qualquer indicação terapêutica, mas é registrado em mais de quarenta países como anti-inflamatório. Nos EUA, o medicamento é registrado e tem indicação para o controle da dor leve a moderada, osteoartrite e artrite reumatoide (MERCK & CO. INC., 2007).

O mecanismo de ação do diflunisal na PAF-TTR estaria relacionado à estabilização dos tetrâmeros de TTR presentes no sangue, inibindo a liberação de monômeros de TTR e a deposição de fibrilas amiloides nos tecidos (MILLER; SEKIJIMA; KELLY, 2004; SEKIJIMA; DENDLE; KELLY, 2006).

No ClinicalTrials.gov foi localizado o estudo observacional “The Effect of Diflunisal on Familial Transthyretin Amyloidosis (DFNS01)” (NCT01432587) e o ensaio clínico de fase II/III “The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis PAF-TTR” (NCT00294671). O estudo NCT01432587 teve início em 2007 e foi finalizado em 2014. Os resultados publicados deste estudo não foram localizados por nossa busca.

No período de 2006 a 2012 realizou-se o estudo NCT00294671, de fase II/III, que se propôs a verificar o efeito do diflunisal na progressão da polineuropatia em pacientes com PAF-TTR. Esse ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico alocou 130 pacientes. Estes foram aleatorizados de forma a receber 250 mg de diflunisal (n=64) ou placebo (n=66) duas vezes ao dia, por via oral, durante 2 anos. O desfecho primário foi a diferença na progressão da polineuropatia, medida como a mudança nos escores médios no *Neuropathy Impairment Score plus nerve tests* (NIS+7) entre os grupos de tratamento. A escala NIS+7 vai de 0 a 273 pontos, sendo que escores mais altos refletem maiores déficits neurológicos. O grupo placebo apresentou maior diferença nos escores médios de NIS+7 com relação ao *baseline* (diferença de 16,3 pontos no escore NIS+7 [95% CI, 8.1-24.5 points; P < 0,001]). Esses resultados indicam que a PAF-TTR teria progredido menos entre os pacientes participantes do estudo que receberam diflunisal em comparação àqueles do grupo placebo. Em razão da progressão da doença, 11 pacientes do grupo diflunisal e 23 do grupo placebo abandonaram o estudo (BERK et al., 2013).



Foram localizados via PubMed outros dois estudos publicados em artigos científicos. O estudo conduzido por Sekijima e colaboradores (2015) testou a eficácia e a tolerância do diflunisal em pessoas com PAF-TTR. Consistiu em um estudo aberto, do qual participaram 40 pacientes japoneses, sendo 28 homens e 12 mulheres, com idades que variaram de 25 a 80 anos. O tempo de observação foi de dois a 116 meses e o tempo médio foi de 38 meses (desvio-padrão = $\pm 31,2$ meses). A mutação de TTR mais frequente dentre os participantes foi a p.Val30Met (n=30) e 55% dos pacientes estavam nos estágios I e II da doença. Administraram-se 250mg de diflunisal aos pacientes, duas vezes ao dia, juntamente com um anti-histamínico ou um inibidor da bomba de prótons (para prevenção de sangramento gastrointestinal). Três pacientes saíram do estudo devido a eventos adversos relacionados ao diflunisal, dois por deterioração da função renal e um por trombocitopenia. Outros dez pacientes abandonaram o estudo em decorrência de sepse (n=2); pneumonia (n=1), câncer de pulmão (n=1); câncer renal (n=1); embolismo cerebral cardiogênico (n=1) e razões não médicas (n=4), cujas ocorrências não foram consideradas como relacionadas ao uso do diflunisal pelos pesquisadores responsáveis pela pesquisa. A progressão da doença foi avaliada pela aplicação da escala Kumamoto, que é uma escala qualitativa desenvolvida para avaliar a progressão da PAF-TTR nas esferas sensorial, autonômica, motora e danos aos órgãos. Ela varia de 0 a 102, sendo que escores mais altos significam polineuropatia mais grave (TASHIMA et al., 1999). A mudança na escala Kumamoto foi de $0,98 \pm 1,39$ por ano. O diflunisal não foi capaz de impedir a progressão da PAF-TTR nos pacientes alocados no estudo (SEKIJIMA et al., 2015).

Por sua vez, o ensaio clínico realizado por Takashi e colaboradores (2014) avaliou a segurança e a eficácia do diflunisal em pacientes cuja manifestação da PAF-TTR se deu tardiamente. A tecnologia foi testada em um pequeno grupo de pacientes japoneses (n=6). A média de idade dos participantes do estudo foi de $65,8 \pm 7,3$ anos, sendo que todos possuíam a mutação p.Val30Met. Os pacientes receberam 250 mg de diflunisal duas vezes ao dia, por um período de três a cinco anos ($4,4 \pm 0,9$ anos). Dois de quatro pacientes que apresentavam hipotensão ortostática e sintomas gastrointestinais (sintomas autonômicos) tiveram resolução dessas manifestações com o uso do medicamento. Entretanto, sintomas motores e sensoriais progrediram gradativamente. Com relação à segurança, um paciente abandonou o estudo devido à hematúria, que cessou após a descontinuação da administração do diflunisal. De acordo com os autores do estudo, os outros cinco participantes não apresentaram eventos adversos no período de três a cinco anos após o início de administração do diflunisal (média \pm SD: 4.4 ± 0.9 anos) (TAKAHASHI et al., 2014).

2. SOM0226 (Tolcapona, Tasmar®)

Está sendo estudado o potencial da molécula SOM0226 como um inibidor de agregação de TTR. Essa mesma molécula é denominada tolcapona, princípio ativo do medicamento Tasmar®, que tem uso aprovado no Brasil para o tratamento da Doença de Parkinson idiopática e flutuações motoras (TASMAR, 2015). O mecanismo de ação da tolcapona na PAF se relacionaria com uma estabilização cinética da TTR plasmática (REIG et al., 2015; SANT'ANNA et al., 2016), inibindo a formação e consequente deposição de fibrilas amiloides.

Conduziu-se um ensaio clínico de fase IIa com o SOM0226 para PAF-TTR (NCT02191826), cujos resultados foram apresentados no “*First European Congress on Hereditary ATTR amyloidosis*” em novembro de 2015 (REIG et al., 2015). O medicamento foi testado em pacientes com PAF-TTR em diferentes estágios de progressão da doença e em portadores de mutações no gene TTR assintomáticos (n=15), além de sujeitos saudáveis (n=6). O desfecho primário aferido foi a atividade estabilizadora de TTR do SOM0226. O estudo era aberto e composto por duas fases (A e B) separadas por *washout* de 6 semanas. Na fase A (seguimento de 24 horas) foi administrada dose única de 200 mg de SOM0226, enquanto que na fase B (seguimento de 32 horas) administraram-se 3 doses de 100 mg do medicamento, uma a cada 4 horas. De acordo com os autores do estudo, o SOM0226 foi capaz de estabilizar o TTR plasmático em todos os pacientes estudados, permitindo a proteção de 100% do TTR plasmático das amostras analisadas. De acordo com Reig e colaboradores, nenhum evento adverso relacionado ao uso do SOM0226 foi observado durante o estudo (REIG et al., 2015). Entretanto, o texto de bula do Tasmar® informa que casos raros de lesão grave de células do fígado, inclusive com hepatite aguda fulminante, têm sido relatados (TASMAR, 2015).

Apesar dos resultados aparentemente positivos, não se conhece o significado clínico da estabilização de TTR pela tolcapona na progressão da doença, sendo necessários estudos com desfechos clínicos relacionados à progressão da PAF, com maior tempo de exposição ao medicamento, além de períodos de seguimento maiores do que aqueles do ensaio clínico NCT02191826. Não foram localizados outros estudos clínicos ativos para testar a tolcapona em pacientes com PAF-TTR.

B. Silenciadores gênicos

1. ALN-TTR02 (Patisiran®)

O ALN-TTR02 é uma nanopartícula lipídica carreadora de um RNA de interferência (siRNA) que tem como alvo TTR-RNA específicos e age inibindo a produção hepática de TTR mutante e não mutante (COELHO et al., 2013). Esse medicamento tem sido estudado para o tratamento da PAF-TTR pela empresa *Anylam Pharmaceuticals*.

O estudo clínico NCT01617967 de fase II de extensão, aberto, multicêntrico, teve como objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade do ALN-TTR02, além de realizar o escalonamento de dose do medicamento. Participaram do estudo 29 indivíduos com PAF, aos quais foram administradas por infusão intravenosa as seguintes doses do ALN-TTR02: 0,01mg/kg (n = 4), 0,05 mg/kg (n = 3), 0,15 mg/kg (n = 3), ou 0,3 mg/kg (n = 7) a cada quatro semanas (Q4W); ou 0,3 mg/kg (n = 12) a cada três semanas (Q3W). Foi permitida a participação de indivíduos em uso de tafamidis (48%) ou diflunisal (24%). Antes das infusões de ALN-TTR02, os pacientes receberam esquema profilático a reações à infusão intravenosa, consistindo em dexametasona, paracetamol, um anti-histamínico antagonista de H1 e um anti-histamínico antagonista de H2. Ainda assim, as reações adversas que ocorreram mais frequentemente ao longo do estudo foram do tipo RRI (Reações Relacionadas à Infusão) e ocorreram em 10,3% dos pacientes do grupo Q4W. Os sintomas relacionados às RRI foram taquicardia, diminuição da saturação de oxigênio, tontura, dor abdominal, broncoespasmo, dispneia, eritema, calafrios, palidez, pirexia e taquipneia. Um paciente do grupo Q3W teve quatro reações adversas graves: infecção urinária, sepse, náuseas e vômitos, sendo que este paciente abandonou o estudo em decorrência dessas duas últimas reações. A redução média sustentada de TTR entre duas doses consecutivas (a cada três ou quatro semanas) foi maior que 80% com relação ao *baseline*. Não foram observadas mudanças clinicamente significativas nas funções hepática e renal ou nos parâmetros hematológicos. Entretanto, a maioria dos pacientes estava nos estágios I e II da doença; havia praticamente o dobro de homens (n=20) que mulheres (n=9) no estudo (SUHR et al., 2015).

Está em curso o estudo APOLLO (NCT01960348), de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, que está testando a dose de 0,3 mg/Kg de ALN-TTR02 por via intravenosa uma vez a cada três semanas em pacientes com PAF-TTR. O desfecho primário a ser avaliado pelo estudo é a mudança de mNIS +7 com relação à linha de base no mês 18. Estão entre os desfechos secundários qualidade de vida e carga da doença, mudanças nos parâmetros de neuropatia motores e autonômicos e segurança.

No *ClinicalTrials.gov* consta outro estudo de fase III com o ALN-TTR02 (NCT02510261), o qual é aberto, braço único e multicêntrico. Esse estudo tem o propósito de avaliar a segurança e tolerabilidade à exposição ao ALN-TTR02 em longo prazo. Sua previsão de término é janeiro de 2018.

A depender dos resultados dos ensaios clínicos em andamento e de estudos de eficácia, o ALN-TTR02 poderá ser uma alternativa terapêutica para o tratamento da PAF-TTR, atuando por um mecanismo de ação distinto dos estabilizadores de TTR, via modulação da expressão gênica.

É necessário atentar para o fato de que a administração do ALN-TTR02 por infusão intravenosa requer suporte hospitalar, o que pode acarretar na agregação de custos indiretos para os serviços de saúde. Neste mesmo sentido, chama-se atenção às RRI ocorridas ao longo dos estudos clínicos e à potencial necessidade de se fazer profilaxia às tais reações a exemplo do que fora citado anteriormente, nesta seção. Além dos custos indiretos decorrentes da profilaxia às RRI, também existe a questão relacionada ao manejo dessas reações caso ocorram. Mesmo se forem contornáveis, as RRI podem ter impacto negativo na saúde dos pacientes.

2. ISIS-TTR Rx (oligonucleotídeo fosfotiorato específico da transtirretina; Inotersen®; ISIS 420915; ISIS-GSK1Rx)

O “oligonucleotídeo fosfotiorato específico da transtirretina”, ou ISIS-TTR Rx, é um oligonucleotídeo *antisense*. Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da expressão gênica do gene codificador de transtirretina, que resultaria na redução da síntese de TTR (ACKERMANN et al., 2012, 2016). Seu nome de marca é Inotersen® e as empresas responsáveis pelo desenvolvimento do produto são a Ionis Pharmaceuticals, Inc. e a GlaxoSmithKline.

No período de maio de 2011 a fevereiro de 2012 realizou-se um estudo clínico de fase I para escalonamento de dose e para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do ISIS-TTR Rx administrado por via subcutânea. O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o qual participaram 65 indivíduos não acometidos por PAF. Esses indivíduos eram na maioria homens (71%) e brancos (66%) com idades que variaram entre 25 e 55 anos. O estudo consistiu em dois grupos, sendo um deles dose-única (50, 100, 200 ou 400 mg) o qual participaram 16 voluntários e o outro multidoso (50, 100, 200, 300 e 400mg), que contou com 49 indivíduos. Aos pacientes da coorte multidoso foi administrado um total de seis doses de ISIS-TTR Rx, ao longo de quatro semanas. O evento adverso

que ocorreu mais frequentemente no decorrer do estudo foi sonolência (33%) no grupo dose-única, enquanto que no grupo multidose foram: aumento no nível de proteína C reativa (41%), dor de cabeça (18%), declínio nos níveis de vitamina A (18%), aumento da concentração de creatinofosfoquinase sanguínea (13%) e mialgia (10%). Reações no local da injeção de ISIS-TTR Rx ocorreram em 4% das administrações do medicamento no grupo multidose, sendo que os autores afirmam que todas elas foram leves e regrediram espontaneamente. Um dos participantes do grupo multidose abandonou o estudo devido à inversão de onda T no eletrocardiograma. A relação de causalidade desse evento com o uso do ISIS-TTR Rx foi classificada pelos investigadores do estudo como “improvável”. A redução nos níveis de vitamina A foi dose-dependente e seus valores retornaram aos níveis do *baseline* ao final das 10 semanas seguintes à última dose de ISIS-TTR Rx. Com relação à variação percentual média dos níveis séricos de TTR no jejum do *baseline* ao dia 29, observou-se a redução de tal parâmetro em todas as coortes do grupo multidose (50, 100, 200, 300 e 400mg), sendo respectivamente iguais a -8, -22, -53, -75 e -76% (p valor $\leq 0,0001$) (ACKERMANN et al., 2016).

Além deste estudo de fase I, foram localizados dois estudos clínicos multicêntricos ativos, o “*Efficacy and Safety of ISIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy*” (NCT01737398) e o “*Open-Label Extension Assessing Long Term Safety and Efficacy of ISIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP)*” (NCT02175004). Os resultados preliminares desses estudos não estão disponíveis. No quadro a seguir, são apresentadas suas principais características (Quadro 1):

ISIS-TTR Rx		
Nome do estudo	<i>Efficacy and Safety of ISIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy</i>	Open-Label Extension Assessing Long Term Safety and Efficacy of ISIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP)
Códigos relacionados	NCT01737398 (ClinicalTrials.gov) 2012-001831-30 (EudraCT) ISIS 420915-CS2 (Código do financiador)	NCT02175004 (ClinicalTrials.gov) 2013-004561-13 (EudraCT) ISIS 420915-CS3 (Código do financiador)
Financiador	Ionis Pharmaceuticals, Inc. GlaxoSmithKline (colaborador)	Ionis Pharmaceuticals, Inc. GlaxoSmithKline (colaborador)
Sujeitos	Pacientes de ambos os sexos; de 18 a 82 anos; nos estágios 1 ou 2 de PAF (n=135)	Pacientes que completarem satisfatoriamente o estudo NCT01737398 (n=135)
Desenho do estudo	Estudo de fase 2/3, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Estudo de fase 3, aberto, multicêntrico, controlado por placebo
Endpoint	Segurança e eficácia	Segurança e eficácia
Posologia	300 mg, via subcutânea, 3 x/semana em dias alternados (semana 1) e 1x/semana nas demais semanas, por 64 semanas.	300 mg, via subcutânea, 1x/semana
Status	Ativo, não está recrutando	Recrutando por convite
Início	Dezembro/12	Junho/14
Término	Março/17 (previsto)	Agosto/20 (previsto)
Mecanismo de ação	Inibição da síntese de TTR por oligonucleotídeo antisense	

Quadro 1 – Síntese das principais características dos estudos clínicos do medicamento ISIS-TTR Rx para PAF, registrados no ClinicalTrials.gov.



No ano de 2014 o ISIS-TTR Rx foi designado droga órfã pela EMA sob o código EU/3/14/1250 (“*Public summary of opinion on orphan designation - Phosphorothioate oligonucleotide targeted to transthyretin for the treatment of ATTR amyloidosis*”, 2014). Em 24 de julho de 2012, recebeu designação de droga órfã pelo FDA, entretanto, o ISIS TTR Rx não possui registro de comercialização em nenhum país.

Caso sejam demonstradas a eficácia e a segurança dessa tecnologia em estudos clínicos de fase III, tais como os apresentados no quadro 1, e seu uso seja aprovado, o ISIS-TTR Rx poderá ser uma nova opção terapêutica para o tratamento farmacológico da PAF.

Conclusões

A perspectiva para o tratamento farmacológico da PAF-TTR melhorou significativamente na última década. Há apenas um medicamento registrado no Brasil para a doença, o tafamidis, que realiza a estabilização de transtirretina.

De acordo com o monitoramento do horizonte tecnológico realizado, outras quatro tecnologias estão em fase mais avançada de desenvolvimento clínico. Dois desses medicamentos, o diflunisal e o SOMO226, têm mecanismo de ação semelhante ao tafamidis. Por outro lado, as tecnologias ALN-TTR02 e ISI TTR Rx são baseadas em silenciamento gênico e poderiam ser aplicáveis a formas mais graves da doença. Todas as quatro tecnologias não possuem registro no Brasil ou no mundo para o tratamento da PAF-TTR, no entanto, o diflunisal está registrado no FDA para outra indicação, bem como a tolcapon na Anvisa e em outras agências reguladoras internacionais.

Além disso, o perfil de segurança e eficácia dessas tecnologias precisam ser confirmadas por meio de mais estudos clínicos. Desta forma, verifica-se que há no horizonte tecnológico potenciais tecnologias em desenvolvimento e que futuramente poderão ser utilizadas no tratamento da PAF-TTR.

Referências

ACKERMANN, E. J. et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. **Amyloid**, v. 19, n. sup1, p. 43–44, 2012.

ACKERMANN, E. J. et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides. **Amyloid**, v. 6129, n. June, p. 1–10, 2016.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RESOLUÇÃO - RE No 2.988, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2016. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=35&data=07/11/2016>>. Acesso em: 2 maio. 2017.

ANDO, Y. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 8, p. 31, 2013.

BERK, J. L. et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 310, n. 24, p. 2658–2667, 2013.

CLINICAL TRIALS. **Find Studies “transthyretin amyloid polyneuropathy”**. 2017. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=transthyretin+amyloid+polyneuropathy&Search=Search>>. Acesso em: 8 mar. 2017.

COELHO, T. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 9, p. 819–29, 2013.

CONITEC - Tecnologias demandadas. 2017. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#T>>. Acesso em: 2 maio. 2017.

JESUS, C. S. H. et al. A new folding kinetic mechanism for human transthyretin and the influence of the amyloidogenic V30M mutation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1–19, 2016.

MERCK & CO. INC. Dolobid (diflunisal) [Bula]. p. 1–15, 2007.

MILLER, S. R.; SEKIJIMA, Y.; KELLY, J. W. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 84, n. 5, p. 545–552, 2004.

PARMAN, Y. et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. **Current opinion in neurology**, v. 29 Suppl 1, p. S3–S13, 2016.

Public summary of opinion on orphan designation - Phosphorothioate oligonucleotide targeted to transthyretin for the treatment of ATTR amyloidosis. London: 2014. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/05/WC500166113.pdf>.

QUEIROZ, M. C. DE C. et al. Frequency of Cardiovascular Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy in Brazilian Patients. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 105, n. 5, p. 503–9, 2015.

REIG, N. et al. SOM0226, a repositioned compound for the treatment of TTR amyloidosis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. Suppl 1, p. P9, 2015.

SANT'ANNA, R. et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. **Nature communications**, v. 7, n. May 2015, p. 10787, 2016.

SCHMIDT, H. et al. Global Prevalence Estimates of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (ATTR-FAP): A Systematic Review and Projections. **Value in Health**, v. 19, n. 7, p. A601, 2016.

SCHMIDT, H. et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. **Amyloid**, v. 24, n. sup1, p. 111–112, 2017.

SEKIJIMA, Y. et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. **Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis**, v. 22, n. 2, p. 79–83, 2015.

SEKIJIMA, Y.; DENDLE, M. A.; KELLY, J. W. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. **Amyloid**, v. 13, n. 4, p. 236–249, 2006.

SOARES, M. L. et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. **European journal of human genetics: EJHG**, v. 12, n. 3, p. 225–37, 2004.

SUHR, O. B. et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 10, n. 1, p. 109, 2015.

TAKAHASHI, R. et al. Efficacy of diflunisal on autonomic dysfunction of late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Val30Met) in a Japanese endemic area. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 345, n. 1, p. 231–235, 2014.

TASHIMA, K. et al. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: Follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 171, n. 1, p. 19–23, 1999.

TASMAR. **Responsável técnico Andreia Marini** Rzeszów, Polônia: ICN Polfa Rzeszów S.A., 2015.
Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8737012015&pldAnexo=2878508>

VIEIRA, M.; SARAIVA, M. J. Transthyretin: A multifaceted protein. **Biomolecular Concepts**, v. 5, n. 1, p. 45–54, 2014.