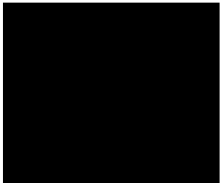




Parecer Técnico-Científico



AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio I

Alnylam Brasil Farmacêutica

Projeto nº 2.10.2173
15 de fevereiro de 2026

Parecer Técnico-Científico

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio I

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), conforme solicitação da Alnylam, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Fevereiro de 2026

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina com polineuropatia em estágio I.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Alnylam.

AUTORES: Leticia Dias¹, Lucas Fahham² e Laura Murta³

REVISORES: Renan Rosa ⁴, Raphael Sayegh⁵ e Viviane Sawanoi⁶

¹ Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health.

² Bach. em matemática aplicada, consultor de Health Economics na ORIGIN Health.

³ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁴ Diretor Geral, Alnylam.

⁵ Diretor Médico, Alnylam.

⁶ Diretora Regulatória, Alnylam.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia é uma doença progressiva, multissistêmica e rara com apresentação heterogênea que resulta em neuropatia sensitivo-motora e autonômica progressivamente incapacitante, podendo haver também um acometimento cardíaco nos pacientes. Além das manifestações neurológicas e cardíacas, os pacientes apresentam um importante comprometimento da qualidade de vida, morbidade progressiva e desfecho potencialmente fatal com mediana de sobrevida de 4,7 anos após o diagnóstico. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), apenas pacientes com estágio I da doença são elegíveis ao tratamento medicamentoso específico para a doença, que se resume ao tafamidis meglumina. Destaca-se que, apesar de recomendado pelo PCDT das Amiloidoses Associadas à Transtirretina, no estudo de fase III para pacientes com hATTR com polineuropatia, tafamidis meglumina desacelerou a progressão da doença, mas não preveniu a piora da neuropatia nos pacientes com o passar do tempo. Em concordância com esse fato, um estudo de coorte com 210 pacientes em estágio inicial da doença tratados com tafamidis no cenário de vida real demonstrou que 66% dos pacientes não respondem ou responderam parcialmente ao tratamento. Dessa forma, uma parcela significativa dos pacientes em estágio I podem continuar a progredir à despeito do tratamento específico com tafamidis. Assim, no contexto do SUS há uma necessidade médica não atendida de alternativas terapêuticas para pacientes em estágio I que apresentem eficácia superior ao tafamidis meglumina capazes de interferir com maior efetividade na progressão da doença e, por consequência, atuar de forma mais expressiva na manutenção da qualidade de vida, mitigando as consequências da doença que levam à incapacidade dos pacientes. É importante destacar que a hATTR é uma doença de caráter progressivo e quando não tratada adequadamente, os pacientes podem evoluir ao óbito precoce. Neste contexto, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) apresenta-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I.

Título/pergunta: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I quando comparado ao tafamidis meglumina?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (X) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I.

Tecnologia: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).

Comparadores: Tafamidis meglumina.

Local de utilização da tecnologia: Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Agências internacionais de ATS avaliaram o uso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica). Essa tecnologia recebeu parecer positivo para incorporação pelas agências do Canadá (2024), inclusive da província de Québec no mesmo ano, da Escócia (2023), do Reino Unido (2023) e da Suécia (2023) no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágios I e II.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até julho de 2025 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluída um estudo de comparação indireta dos tratamentos tafamidis meglumina e vutrisirana sódica. Nessa publicação, os autores concluíram

vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores a tafamidis para desfechos de comprometimento neurológico (neuropatia sensitivo-motora), qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e *status* nutricional no tratamento de pacientes com hATTR com polineuropatia em estágio I. Ainda, no desenvolvimento clínico de vutrisirana sódica, seu estudo principal para pacientes com hATTR com polineuropatia é o HELIOS-A, que por não possuir um braço tafamidis como comparador, não foi elegível como evidência principal. Apesar disso, HELIOS-A fornece importantes informações de eficácia e segurança de vutrisirana sódica em pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia e foi descrito como evidência adicional. Os resultados desse estudo demonstraram que o uso de vutrisirana sódica é capaz de levar a melhora significativa no comprometimento da neuropatia, na QVRS, na incapacidade, no *status* nutricional e na velocidade da marcha frente ao placebo externo em nove e 18 meses de tratamento, além e apresentar um perfil de segurança gerenciável e tolerável.

Qualidade da evidência:

Desfecho	Classificação
Norfolk QOL-DN (QVRS)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
IMC modificado (<i>status</i> nutricional)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
NIS-LL (comprometimento neurológico)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Síntese de informações econômicas: A avaliação econômica, conduzida sob a perspectiva do SUS, demonstrou que a vutrisirana sódica é custo-efetiva segundo os critérios adotados pelo CONITEC. Com base em um modelo de Markov, com horizonte temporal de 25 anos, parametrizado a partir de um subgrupo de pacientes em estágio I do estudo HELIOS-A e de comparação indireta de tratamentos publicada por Merkel et al. (2025), o tratamento apresentou ganho superior a 4 AVAQs em relação ao tafamidis, com razão de custo-utilidade incremental de R\$ 119 mil por AVAQ. Esse resultado situa-se abaixo do limiar de custo-efetividade proposto pela CONITEC para doenças raras (R\$ 120 mil), confirmando a eficiência econômica da tecnologia para o SUS. Do ponto de vista orçamentário, considerando desconto de 73,78% sobre o PMVG livre de impostos, a incorporação da vutrisirana sódica ao SUS resultaria em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 478 milhões em cinco anos, no cenário base.

Considerações finais: Nesse cenário, conclui-se que AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é uma terapia eficaz, segura e custo-efetiva de acordo com os parâmetros estabelecidos pela CONITEC para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I no contexto do SUS.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas.....	11
Lista de figuras	13
1. Contexto	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Identificação da proposta.....	14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico - científico.....	14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	16
2.1 Visão geral da doença	16
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas da doença.....	19
2.4 Diagnóstico.....	22
2.5 Classificação clínica	23
2.6 Impacto da doença.....	24
2.7 Tratamento.....	26
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	27
3. Descrição da tecnologia proposta.....	30
3.1 Ficha Técnica	31
3.2 Mecanismo de ação	32
3.3 Posicionamento no mercado atual	32
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	32
4. Descrição das tecnologias alternativas	34
5. Evidências científicas.....	35
5.1 Questão do Estudo	35
5.1.1 Intervenção	35
5.1.2 População.....	35
5.1.3 Comparação	35
5.2 Estratégia de busca	36

5.2.1	Fontes de dados	36
5.2.2	Vocabulário controlado.....	36
5.3	Crítérios de seleção e exclusão dos artigos.....	38
5.4	Seleção e extração.....	39
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	39
5.4.2	Qualidade da evidência	40
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	40
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	41
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	44
5.6	Outras evidências	46
6.	Avaliação econômica.....	67
6.1	Objetivo	67
6.2	Métodos	67
6.2.1	População de interesse	67
6.2.2	Perspectiva	67
6.2.3	Intervenção e comparadores	67
6.2.4	Desfechos considerados.....	68
6.2.5	Estrutura do modelo	68
6.2.6	Horizonte temporal	70
6.2.7	Taxa de desconto	71
6.2.8	Parâmetros clínicos	71
6.2.9	Parâmetros de utility.....	82
6.2.10	Parâmetros de custo	85
6.2.11	Análise de sensibilidade	89
6.3	Resumo das principais características do modelo	90
6.4	Resultados	91
6.4.1	Cenário base	91
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	92
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	93
7.	Impacto orçamentário.....	95
7.1	Objetivo	95
7.2	Métodos	95
7.2.1	Perspectiva	95
7.2.2	Intervenção e comparadores	95

7.2.3	Horizonte temporal	96
7.2.4	Definição de população de interesse	96
7.2.5	Participação de mercado.....	98
7.2.6	Custos	98
7.2.7	Análise de sensibilidade	99
7.3	Resumo das principais características do modelo	100
7.4	Resultados	100
7.4.1	Análise de cenários.....	101
8.	Considerações finais.....	102
9.	Referências bibliográficas	104
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –AMVUTTRA®		104
ANEXO 2. PREÇO –AMVUTTRA®		120
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		121
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....		122
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....		123
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		124
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		125
ANEXO 8. MICROCOSTING		126
ANEXO 9. PADRÃO DE USO DE RECURSOS – PAINEL DELPHI.....		127
ANEXO 10. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....		128

Lista de siglas e abreviações

AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
hATTR	Amiloidose hereditária associada à transtirretina
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CAD-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CEPARM	Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EP	Erro padrão
EPM	Erro padrão da média
EQ-5D	<i>Euro-QoL-5Dimensions</i>
EQ-VAS	<i>Euro-QoL-Visual Analog Scale</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
INESSS	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</i>
ICD-9	<i>International classification of diseases, version 9</i>
IMC	Índice de massa corporal
ISPOR	<i>The International Society for Health Economics and Outcomes Research</i>
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAIC	<i>Matched Adjusted Indirect Comparison</i>
mITT	População em intenção de tratar modificada
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>

NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs</i>
Norfolk QOL-DN	<i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B
OR	<i>Odds ratio</i>
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PND	<i>Polineuropathy disability score</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RNAi	RNA de interferência
RNAm	RNA mensageiro
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
R-ODS	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
SF-36	<i>36 itens Short Form</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais
siRNA	Ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
THAOS	<i>Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey</i>
TLV	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.</i>
TTR	Transtirretina

Lista de tabelas

Tabela 1. Estimativa de prevalência da hATTR por país por um milhão de habitantes.	18
Tabela 2. Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.	23
Tabela 3. Ficha técnica de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).	31
Tabela 4. Avaliações de agências de ATS.	33
Tabela 5. Resumo das características de tafamidis meglumina.	34
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	35
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	37
Tabela 8. Estratégias de busca.	38
Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	40
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.	41
Tabela 11. Resumo das características dos estudos incluídos.	42
Tabela 12. Comparações indiretas.	43
Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências.	45
Tabela 14. Características de <i>baseline</i>	47
Tabela 15. Desfechos secundários.	50
Tabela 16. Análise de subgrupo de acordo com estágio PAF para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.	53
Tabela 17. Desfechos de segurança.	54
Tabela 18. Resumo dos desfechos de segurança.	60
Tabela 19. Parâmetro demográficos.	71
Tabela 20. Proporção de pacientes tratados com vutrisirana sódica que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND.	72
Tabela 21. Matriz de transição entre estados PND - Vutrisirana.	73
Tabela 22. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - Vutrisirana.	74
Tabela 23. Efeito do tratamento entre vutrisirana sódica e tafamidis no escore NIS-LL.	75
Tabela 24. Parâmetros da regressão que relaciona probabilidade de transição na classificação PND e variação do escore NIS-LL.	76
Tabela 25. Proporção de pacientes tratados com tafamidis que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram sua classificação PND.	77
Tabela 26. Matriz de transição entre estados PND - tafamidis.	78
Tabela 27. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - tafamidis.	78

Tabela 28. Critério AIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com vutrisirana sódica.	79
Tabela 29. Mortalidade por estado PND.	82
Tabela 30. <i>Utility</i> por estado PND.	84
Tabela 31. Preço proposto para a incorporação.	85
Tabela 32. Custo de tratamento por paciente por ciclo do modelo (custo semestral) - vutrisirana.	86
Tabela 33. Custo de tratamento por paciente por ciclo do modelo (custo semestral) - tafamidis.	86
Tabela 34. Custo do manejo de pacientes por estado PND (custo semestral).	88
Tabela 35. Custo com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.	88
Tabela 36. Resumo das principais características do modelo.	90
Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade.	91
Tabela 38. Pacientes únicos em tratamento com tafamidis 20 mg no SUS.	97
Tabela 39. Projeção de participação de mercado da vutrisirana sódica pós incorporação.	98
Tabela 40. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$).	99
Tabela 41. Cenários de participação de mercado da vutrisirana sódica no SUS.	99
Tabela 42. Resumo das principais características do modelo.	100
Tabela 43. Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$).	100
Tabela 44. Cenário 1: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	101

Lista de figuras

Figura 1. Distribuição geográfica e genética de mutação de casos registrados de amiloidose hATTR no CEPARM de 1991 a 2017.	19
Figura 2. Fisiopatologia da amiloidose hATTR.....	20
Figura 3. Manifestações clínicas da amiloidose hATTR.....	21
Figura 4. Médias do questionário SF-36 em pacientes com hATTR com polineuropatia.	25
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	41
Figura 6. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até meses nove e 18 para mNIS+7.....	49
Figura 7. Média do escore total Norfolk QOL-DN no <i>baseline</i> e em 18 meses de acordo com o escore PND.....	55
Figura 8. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até o mês 18 para Norfolk QOL-DN.	56
Figura 9. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até o mês 18 para EQ-VAS.	57
Figura 10. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos.....	58
Figura 11. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade.....	62
Figura 12. Média de Norfolk QOL-DN por subgrupo de gravidade.....	63
Figura 13. Média de teste de caminhada de dez metros por subgrupo de gravidade.	64
Figura 14. Média R-ODS por subgrupo de gravidade.....	65
Figura 15. Média IMC modificado por subgrupo de gravidade.	65
Figura 16. Representação esquemática do modelo.....	70
Figura 17. Curva de Kaplan-Meier e extrapolação através da função log-logística.	80
Figura 18. Diagrama de tornado.	92
Figura 19. Plano de custo-efetividade.....	93
Figura 20. Curva de aceitabilidade.....	94
Figura 21. Tabela SIGTAP – Procedimento 06.04.54.006-0 Tafamidis 20 mg.	97

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) em adultos

Tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I.
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico - científico

As amiloidoses representam um conjunto de enfermidades que se definem pelo acúmulo de fibras amiloides insolúveis em várias partes do corpo, o que pode desencadear sintomas clínicos progressivos. (1–3) Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas que são classificadas de acordo com as proteínas que formam os complexos amiloides e dentre elas está a amiloidose hATTR. (4,5) A hATTR apresenta-se de forma heterogênea (de acordo com a deposição amiloide) e multisistêmica, com caráter progressivo e incapacitante. Clinicamente, pode se apresentar como polineuropatia e/ou cardiomiopatia. (6–10)

Atualmente, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) das Amiloidoses Associadas à Transtirretina, publicado em 2025, determina as terapias disponíveis para pacientes com quadros clínicos de polineuropatia e cardiomiopatia. Especificamente para a hATTR com polineuropatia, esse documento contempla principalmente duas abordagens: tafamidis meglumina e transplante hepático. Ambos são recomendados

apenas para pacientes com polineuropatia em estágio I (de Coutinho). Sendo assim, pacientes em estágio II não são contemplados por esse documento, estando atualmente desatendidos pelo SUS com relação a terapias medicamentosas específicas para a doença. Além disso, para pacientes em estágio I que não respondem ao tafamidis meglumina, o documento sugere apenas considerar o transplante hepático, se aplicável e sem considerar critérios de elegibilidade ou alternativas para pacientes não elegíveis a esse procedimento.(11) Destaca-se ainda, que o tafamidis meglumina, apesar de reduzir a velocidade de progressão a doença quando comparado à história natural, não impede a piora da neuropatia, além de apresentar inconsistência em sua eficácia. (12,13) Lembrando ainda que pelo caráter progressivo da doença, a falta de tratamento adequado dos pacientes é de extrema relevância, uma vez que sua evolução resulta no óbito precoce dos pacientes. (6–8) Adicionalmente, mesmo em estágio I, ou em pacientes que consigam regredir a esse estágio, o uso do transplante hepático tornou-se obsoleto após o desenvolvimento de terapias medicamentosas específicas. Isso se deve principalmente à complexidade e riscos envolvidos com seu uso (mortalidade e morbidade elevadas), necessidade de terapia imunossupressora vitalícia, altos custos, escassez de órgãos e incapacidade de impedir de forma completa a deposição amiloide e consequentemente a interrupção da progressão da doença. (14,15) Além disso, salienta-se que o desenvolvimento de novas terapias permitiu que o transplante hepático, outrora útil em um cenário em que as opções terapêuticas eram limitadas, pudesse ser abandonado pelas suas limitações associadas, não sendo mais recomendado por *guidelines* recentes para esses pacientes. (14–16) Ainda, em PCDT para imunossupressão no transplante de fígado, fica claro que o transplante hepático é reservado apenas aos casos em que o uso de terapias medicamentosas não apresentou eficácia. (17)

Nesse cenário, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), apresenta-se como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I no SUS. (18)

O objetivo deste dossiê é fornecer as evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade para suportar a incorporação de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) como uma opção terapêutica para essa população. Destaca-se ainda que se trata da primeira submissão do medicamento para pacientes com hATTR com polineuropatia em estágio I, com uma posição de preço que o posiciona como uma opção terapêutica custo-efetiva dentro dos critérios estabelecidos pelo SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito de agregados proteicos (depósitos amiloides) insolúveis em tecidos. (1,2) Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas que são classificadas de acordo com as proteínas que formam os complexos amiloides, como: cadeia leve de imunoglobulinas, proteína amiloide do soro A, β_2 -microglobulina, e transtirretina (TTR), podendo ser familiar ou selvagem. (4,5)

A hATTR com polineuropatia é uma doença progressiva, multissistêmica rara com apresentação heterogênea que resulta em neuropatia sensitivo-motora e autonômica progressivamente incapacitante, podendo haver também um acometimento cardíaco nos pacientes. A etiologia da hATTR está associada à proteína TTR, uma proteína de estrutura tetramérica. O fígado é responsável pela produção de grande parte da TTR circulante no plasma (cerca de 95%). Essa produção também pode ocorrer no plexo coroide no cérebro e no epitélio pigmentar da retina. A proteína TTR é responsável pelo transporte de tiroxina e retinol (vitamina A) no sangue e no fluido cérebro-espinhal. (6–8) Quando esta proteína sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja pela presença de mutação no gene – como no caso da forma hereditária – ou por mecanismos relacionados ao envelhecimento – como no caso da forma selvagem da doença (wtATTR) – há a consequente dissociação da TTR em monômeros e posteriormente a deposição tecidual sob forma de agregados de fibrilas amiloides. (19,20)

A deposição de fibrilas amiloides pode ocorrer em diferentes tecidos do corpo, incluindo o sistema nervoso periférico, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central (SNC) e olhos. (8) A hATTR pode se manifestar clinicamente através da polineuropatia e/ou da cardiomiopatia. A presença de um desses quadros, ou da combinação de ambos, em presença de disautonomia, em especial em indivíduos com histórico familiar, levanta a suspeita clínica de hATTR. (8,9) A presença de ambos os quadros clínicos é comum entre os pacientes com amiloidose hATTR, uma vez que, por se tratar de uma doença progressiva, os pacientes podem ser acometidos tanto pela polineuropatia quanto pela cardiomiopatia ao longo de sua evolução. (9,10,16) Em estudo que incluiu mais de 6.000 pacientes no mundo todo, sendo 468 pacientes na América do Sul, nessa região, o fenótipo neurológico foi o mais prevalente, com proporção de 65,6%. (21)

Geneticamente, sabe-se que a hATTR pode ser causada por mais de 140 variantes patogênicas distintas no gene TTR. Entretanto, a mais comum globalmente é a mutação Val30Met. (16,22) Tal mutação é responsável pela ocorrência da doença em áreas endêmicas, como Suécia, Japão, Portugal e Brasil. Além disso, está associada à polineuropatia como principal manifestação clínica da doença. (22,23) Apesar da alta frequência da mutação Val30Met, no Brasil, estudo recente aponta que há uma heterogeneidade genética em pacientes com hATTR, com predominância de três mutações Val30Met, Val122Ile e Ile107Val. (24)

2.2 Epidemiologia

A hATTR com polineuropatia é uma condição rara⁷ (25) e a estimativa global de prevalência é de 10.186 (variação de 5.526 a 38.468) pessoas, sendo o limite superior o dado aceito para o maior número potencial de pacientes. (26) Em revisão sistemática da literatura mais recente, a prevalência da hATTR com polineuropatia foi de 3,96 casos por um milhão de pessoas por ano. Essa publicação destacou ainda a escassez de estudos focados nessa população e principalmente em pacientes com fenótipos mistos, que apresentam polineuropatia e cardiomiopatia. (27)

Como mencionado, são regiões endêmicas da doença Suécia, Japão, Portugal e Brasil. No Brasil, assim como em Portugal, a mutação Val30Met é a de maior incidência, o que pode estar relacionado à grande influência portuguesa que existe no país. (22,23) No *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS), conduzido entre 2008 e 2016, a proporção de pacientes com hATTR com polineuropatia com a variante Val30Met no Brasil foi de 91,9%. (28)

Dados semelhantes foram encontrados em um estudo de coorte conduzido pela Universidade de São Paulo entre abril de 1993 e julho de 2000. Ao total foram avaliados 44 pacientes, sendo 27 mulheres (55%), todos com mutação Val30Met e que os primeiros sintomas se manifestaram antes dos 40 anos (com mediana de idade de 32 anos). Além disso, foi relatado que as mulheres apresentaram início de sintomas mais tardiamente em comparação com os homens, 33 anos e 27 anos, respectivamente. Ao final do estudo, constatou-se que a expressão fenotípica no Brasil é semelhante à relatada em Portugal, caracterizada pela alta penetrância da doença, início

⁷ Destaca-se que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 e 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes. (132)

precoce dos sintomas (antes de 50 anos), com histórico familiar de hATTR e com neuropatia periférica como principal manifestação. (29) Dados nacionais mais recentes de um estudo multicêntrico com 784 pacientes com hATTR indicam que as proporções de pacientes com variantes patogênicas Val30Met, Val142Ile e Ile107Val foram de 53,6%, 31,6% e 8,4%, respectivamente. Além disso, outras 13 mutações apresentaram frequência $\leq 1\%$, sendo elas: Ala40Thr, Arg103His, Asp38Ala, Asp38Tyr, Glu89Lys, Glu92Lys, Ile68Leu, Phe44Ser, Phe44Leu, Pro24Ser, Pro71Ser, Thr60Ala, Val71Ala. (24)

Ainda, foi conduzida uma revisão sistemática para encontrar estudos epidemiológicos publicados entre 2005 e 2015. (26) Foram identificados dez estudos, incluindo um relatório de 2015 do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), um importante centro nacional de referência no tratamento da hATTR com polineuropatia. Essa análise revelou uma estimativa de mais de 5.000 pessoas afetadas com hATTR com polineuropatia no Brasil. (26) Os principais resultados do estudo estão resumidos na Tabela 1.

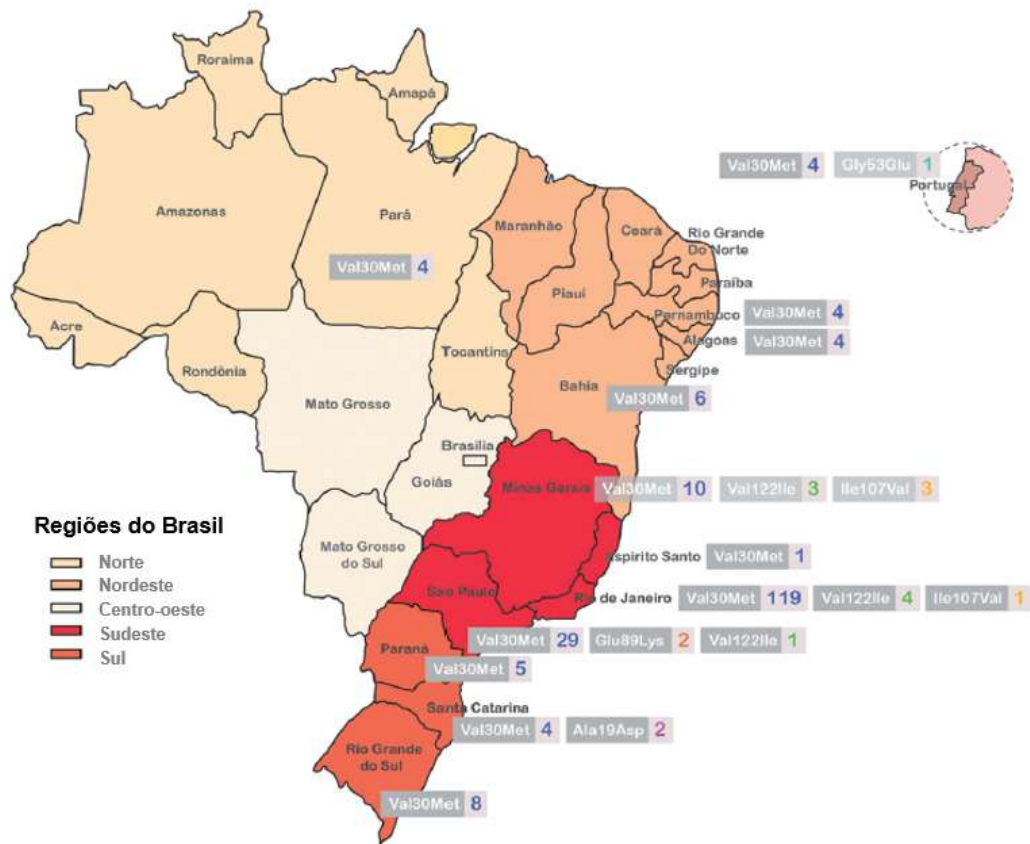
Tabela 1. Estimativa de prevalência da hATTR por país por um milhão de habitantes.

País	População total, (milhão habitantes)	Prevalência baixa	Prevalência média	Prevalência alta
Brasil	207,8	623	623	5.078

Fonte: Adaptado de Schmidt, 2018. (26) hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Outro estudo analisou dados de prontuários de pacientes com hATTR no CEPARM entre 1991 e 2017 com objetivo de determinar a distribuição geográfica da doença no Brasil. No total, foram encontrados 237 casos (131 homens), na qual a mutação Val30Met foi a mais prevalente em 219 casos (92,4%). Quanto às manifestações da doença em 138 casos sintomáticos, a polineuropatia sensitivo-motora foi observada em 119 (86%), neuropatia autonômica em 17 (12%) e cardiomiopatia em dois casos (1,4%). A doença com início precoce (antes dos 50 anos) foi relatada em 99 dos 133 casos (74,4%) e 34 casos foram de início tardio (25%). A distribuição geográfica e genética da hATTR é ilustrada na Figura 1, indicando maior concentração de casos na região sudeste, e maior presença de mutação Val30Met na população avaliada. (30)

Figura 1. Distribuição geográfica e genética de mutação de casos registrados de amiloidose hATTR no CEPARM de 1991 a 2017.



Fonte: Waddington-Cruz, 2019. (30) hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina; CEPARM: Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello.

Destaca-se que em estudo brasileiro conduzido por Sequeira *et al.*, 2020 no CEPARM com dados de 108 pacientes com hATTR com polineuropatia, as proporções de pacientes com PND 0, PND I, PND II, PND IIIa/b e PND IV foram de 14,81%, 34,56%, 18,52%, 25,00% e 7,41%, respectivamente. (7)

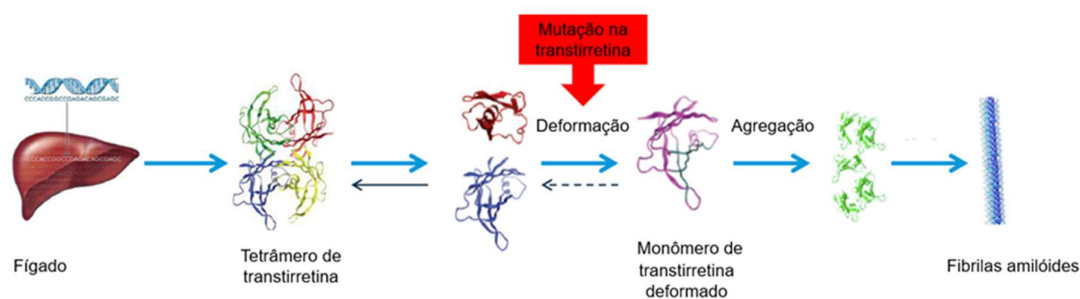
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas da doença

Como mencionado anteriormente, a hATTR possui etiologia relacionada à proteína TTR, que é produzida principalmente no fígado, mas também em menor volume pelo plexo coroado no cérebro e no epitélio pigmentar da retina. (6,7) A transtirretina é uma proteína tetramérica e

está envolvida no transporte de hormônios da tireoide (T4) e na ligação de vitamina A, circulando no sangue e no líquido cérebro espinal em pacientes saudáveis. (3,16,31)

Na hATTR, mutações no gene *TTR* promovem uma desestabilização da proteína tetramérica, o que leva inicialmente à dissociação das subunidades em dímeros. Em seguida, esse dímeros se transformam em monômeros mutantes e do tipo selvagem, que subsequentemente se agregam (Figura 2). Os monômeros TTR mal enovelados, podem se acumular na forma de fibrilas e placas amiloides insolúveis. O depósito dessas fibrilas pode ocorrer em vários tecidos e órgãos, incluindo sistema nervoso periférico, SNC, coração e trato gastrointestinal, e causar dano celular e disfunção funcional destes órgãos. (10,32)

Figura 2. Fisiopatologia da amiloidose hATTR.



Fonte: Hanna, 2014. (33) hATTR: amiloidose hereditária associada à transtiretina.

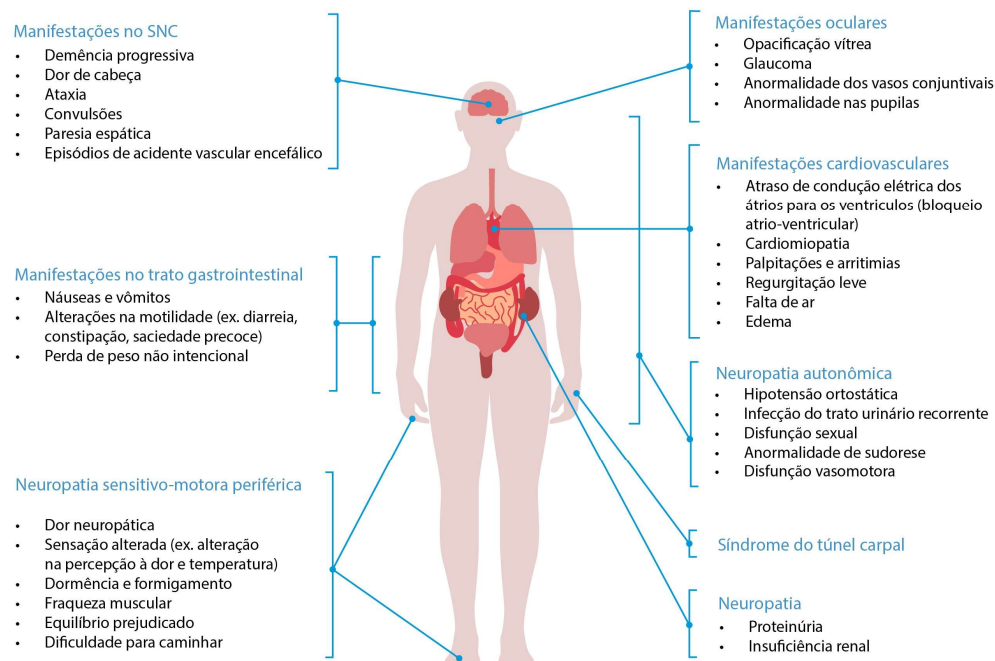
As características da hATTR são heterogêneas e podem variar de acordo com genótipo, região geográfica e idade do início dos sintomas. (8) De acordo com início dos sinais e sintomas, os pacientes com a variante Val30Met são classificados como apresentando doença precoce (<50 anos) ou doença tardia (>50 anos). (9,34–39) Clinicamente, a hATTR é uma doença com evolução progressiva e potencialmente fatal. (3)

A hATTR manifesta-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia e a cardiomiopatia. (9) No entanto, é comum que manifestações neurológicas e cardíacas coexistam em um único paciente, conferindo o fenótipo misto da doença. (9,34–39) Como as fibrilas amiloides podem se acumular em múltiplas regiões do organismo, as manifestações clínicas são multissistêmicas e variadas, podendo incluir neuropatia sensitivo-motora e autonômica, bem

como cardiomiopatia. (8,40) Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, SNC e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide. (41) A Figura 3 apresenta as principais manifestações clínicas da doença.

Destaca-se que alguns pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos que dificultam o diagnóstico, como perda ponderal, fadiga, edema periférico e hipotensão ortostática. (3)

Figura 3. Manifestações clínicas da amiloidose hATTR.



Fonte: Adaptado de Conceição,2016. (8) SNC: sistema nervoso central; hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

A progressão da doença promove fraqueza motora, redução da sensação à dor e térmica, fraqueza generalizada, incapacidade para realizar as atividades cotidianas, caquexia, perda da capacidade de deambulação e declínio da capacidade física. (8,42,43) A disfunção no sistema nervoso periférico pode gerar parestesia dos membros inferiores e dor. As manifestações da disfunção autonômica incluem constipação alternada com quadros graves de diarreia, náuseas

e vômitos, perda ponderal não intencional, além de hipotensão ortostática e disfunção sexual. (1,8) A infiltração de fibrilas amiloides na matriz extracelular cardíaca leva a um aumento progressivo da espessura da parede ventricular e aumento acentuado na rigidez do miocárdio, prejudicando a função diastólica e levando à insuficiência cardíaca. A função sistólica também é prejudicada, em razão do impacto na deformação longitudinal do miocárdio. (40)

A perda ponderal é uma característica clínica importante em pacientes com hATTR com polineuropatia. Essa perda evolui com o tempo até culminar no óbito dos pacientes, além disso, está relacionada com a progressão da doença, ou seja, quanto mais avançado o estágio da doença, maior a perda ponderal e pior o estado nutricional dos pacientes. (44)

2.4 Diagnóstico

O PCDT das Amiloidoses Associadas à Transtirretina, publicado em 2025 indica que o diagnóstico clínico da hATTR com polineuropatia deve ser feito através de pelo menos um dos sintomas sugestivos da doença: histórico familiar de neuropatia, disfunção autonômica precoce, envolvimento cardíaco (hipertrofia cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular ou cardiomiopatia), diarreia, constipação, episódios alternados de constipação e diarreia, perda de peso inexplicada, síndrome do túnel do carpo bilateral (especialmente se também está presente em membros da família), anormalidades renais ou opacidade do vítreo. Outros sinais adicionais que podem ser considerados são a falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores e a progressão rápida da doença. (11)

No contexto laboratorial, deve-se constatar a presença de depósito amiloide através de biópsia do órgão afetado, principalmente a de glândula salivar ou tecido adiposo, ou de nervo ou reto, quando houver necessidade. A realização de biópsia é recomendável para determinar o início da doença, apesar de resultados negativos não descartarem a amiloidose. (11)

O diagnóstico genético é realizado através da confirmação da mutação por testes de DNA, como sequenciamento completo do gene *TTR*. A confirmação do diagnóstico da doença familiar ou hereditária só ocorre com a identificação da variante patogênica desse gene acompanhada de sintomas compatíveis. (11)

Exames complementares também são recomendados como eletromiografia com estudos de condução nervosa, e para avaliação cardíaca eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia

cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter. Proteinúria e função renal também devem ser monitoradas. (11)

O consenso brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da hATTR com polineuropatia, publicado em 2023, destaca ainda que a apresentação clínica da hATTR com polineuropatia não é exclusiva e que é de extrema relevância que o médico tenha conhecimento sobre as principais características da doença para que possa levantar a suspeita de seu diagnóstico. Ainda, em concordância com o PCDT, esse documento recomenda a realização de testes genéticos e, em alguns casos, de biópsia. (45)

2.5 Classificação clínica

O PCDT ainda indica que após o diagnóstico é importante avaliar o estágio da polineuropatia e a extensão da doença em todo o corpo, objetivando orientar o plano de tratamento. Os estágios da hATTR com polineuropatia são determinados com base na capacidade do paciente de deambular e no nível de assistência que ele necessita (Tabela 2). Esse documento recomenda duas classificações, a clássica (proposta por Coutinho *et al.*) e que utiliza três estágios e a do *modified Polyneuropathy Disability Score* (mPND). (11)

Tabela 2. Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.

Estágios de Coutinho	Estágios mPND
• Estágio I (estágio inicial): neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores. Comprometimento motor leve. Deambulação sem auxílio.	• Estágio I: distúrbios sensoriais, mas capacidade de locomoção preservada (sem comprometimento motor). • Estágio II: dificuldade para andar, mas não há necessidade de auxílio para marcha.
• Estágio II (estágio intermediário): é necessário auxílio para marcha. A neuropatia progride para membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros superiores e inferiores. Comprometimento motor moderado.	• Estágio IIIa: é necessária uma bengala ou muleta para caminhar. • Estágio IIIb: são necessárias duas bengalas, duas muletas ou um andador para caminhar.
• Estágio III (estágio avançado): estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas. Neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.	• Estágio IV: paciente confinado a uma cadeira de rodas ou cama.

Fonte: Ministério da Saúde, 2025. (11) mPND: *modified Polyneuropathy Disability Score*.

O Consenso brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da hATTR com polineuropatia, publicado em 2023, faz uso das mesmas ferramentas para classificar esses pacientes. (45)

Destaca-se que originalmente, o estágio PAF foi desenvolvido para classificar a doença com base na capacidade de deambulação do paciente. (46) Já o escore PND se baseia tanto no comprometimento sensitivo quanto motor (através do impacto na deambulação do paciente). (44) Em ambos os casos, escores mais altos indicam maior acometimento pela doença.

Estima-se que, na história natural da doença, o estágio I da doença apresente duração média de 5,6 anos, enquanto a média de duração do estágio II é de 4,8 anos e o estágio III de 2,3 anos. (46)

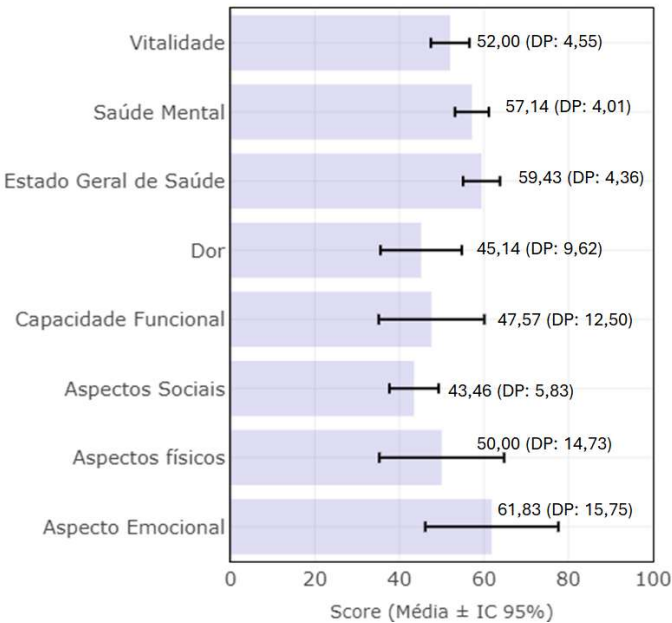
2.6 Impacto da doença

A hATTR tem impacto consideravelmente negativo sobre os pacientes, cuidadores e sociedade. Por se tratar de uma doença progressiva e incapacitante, os pacientes necessitam de cuidadores para realizar suas atividades diárias. De fato, em estudo conduzido nos Estados Unidos e na Espanha (dados de 2013 a 2014), cuidadores de pacientes com hATTR apresentaram importante impacto causado pela doença, com maiores prejuízos na saúde mental, na produtividade no trabalho e no tempo dedicado ao cuidado do paciente (em média de 45,9 horas/semana). Neste mesmo estudo, pacientes com hATTR apresentaram um importante impacto negativo na qualidade de vida, na saúde física e na produtividade do trabalho. Neste estudo, apenas 33,3% dos pacientes estavam empregados. Destes pacientes, a porcentagem média de comprometimento global do trabalho por hATTR foi de 46,6% (desvio padrão [DP]: 35,7%) no subgrupo de pacientes dos Estados Unidos. (47)

Em estudo que comparou pacientes com hATTR com polineuropatia e pacientes com diabetes tipo 2, mostrou que o resultado de qualidade de vida dos indivíduos do primeiro grupo (média de 48,4 [DP: 2,08]) é equivalente à de pacientes com diabetes tipo 2 com neuropatia diabética e histórico de gangrena, amputação ou ulceração (média de 50,4 [DP: 0,49]). Quando instrumentos genéricos de qualidade de vida foram utilizados, pacientes com hATTR apresentaram pior qualidade de vida que a população geral, com capacidade física pior do que pacientes com doenças como esclerose múltipla e insuficiência cardíaca congestiva. (48)

No Brasil, dados da Jornada Assistencial de Valor da Rede Nacional de Doenças Raras, a qualidade de vida avaliada pelo *36 itens Short Form* (SF-36)⁸ em 46 pacientes com hATTR com polineuropatia apresentou média de 59,43 pontos (DP: 4,36) para o estado geral de saúde (Figura 4), valor abaixo da média apontada por um estudo conduzido em uma população geral do sul do Brasil (média de 71,10 [DP: 19,52]). (47–50)

Figura 4. Médias do questionário SF-36 em pacientes com hATTR com polineuropatia.



Fonte: Rede Nacional de Doenças Raras, 2024. (50) SF-36: *36 itens Short Form 36*; hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina; IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente, a hATTR com polineuropatia está associada a importante impacto econômico nos sistemas de saúde. Em Portugal, o custo anual da doença foi de 52,5 milhões de euros em 2016. Este valor representa um custo médio por paciente por ano de 28.152 EUR, sendo 79% custos diretos e 21% dos custos indiretos. Foram perdidos 2056 anos de vida ajustados por

⁸ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (133)

incapacidade (DALY, do inglês *Disability-Adjusted Life-Year*), sendo 74% por morte prematura e 26% por incapacidade. (51)

2.7 Tratamento

O manejo terapêutico dos pacientes com hATTR com polineuropatia deve ser multidisciplinar e iniciado o quanto antes de forma a prevenir maior acúmulo de depósitos amiloides. (9,45) Historicamente, dado o número limitado de opções terapêuticas, muitos pacientes apresentavam significativa morbidade e mortalidade em decorrência da progressão da doença. (9,52) Entretanto, o manejo da hATTR com polineuropatia tem se desenvolvido significativamente nos últimos anos, com disponibilidade de novas alternativas terapêuticas, dentre elas os silenciadores gênicos. (53)

Atualmente, o manejo da hATTR com polineuropatia tem como base o tratamento sintomático das manifestações clínicas (neurológicas, digestivas, cardíacas e oftalmológicas, por exemplo), tratamento dos danos causados aos órgãos (como falência cardíaca e renal) e também o uso de tratamentos específicos que atuam na cascata amiloidogênica. (54)

De acordo com a segunda edição do Consenso brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à TTR (nome anterior dado à hATTR com polineuropatia) de 2023 (45), historicamente recomendava-se a realização do transplante hepático com o objetivo de prevenir a formação de novos depósitos amiloides por meio da remoção da principal fonte de TTR mutada. Contudo, a realização do transplante é invasiva, leva a necessidade do uso de terapia imunossupressora e, em alguns pacientes, a doença pode continuar progredindo uma vez, que o transplante não evita a produção de TTR mutada nos olhos ou cérebro, por exemplo. Segundo o documento, após a introdução de alternativas de tratamento, a opção pela realização do transplante reduziu de forma significativa. Assim, o consenso recomenda o uso de terapias modificadoras da doença, como silenciadores gênicos, classe a qual pertence a vutrisirana sódica e estabilizadores de TTR (tafamidis, por exemplo). (45)

Segundo o consenso, considerando os dados disponíveis de eficácia, segurança, facilidade de uso e os custos envolvidos, tafamidis pode ser considerado como a primeira opção de tratamento para os estágios iniciais, seguido pelos silenciadores gênicos que devem ser escolhidos considerando aspectos como disponibilidade, facilidade de uso e preferência do

paciente/familiares. Como abordado anteriormente, a função atual do transplante de fígado não é clara nesta nova era de terapias medicamentosas para hATTR com polineuropatia. (45)

- ***PCDT das Amiloidoses Associadas à Transtirretina (2025)***

O PCDT das Amiloidoses Associadas à Transtirretina, estabelecido pela Portaria Conjunta Nº 12, de 24 de julho de 2025, aborda a complexidade do tratamento, dividindo-o em abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Esse documento aborda tanto os quadros clínicos de polineuropatia, quanto de cardiomiopatia. Entretanto, para fins desse dossiê, apenas as recomendações sobre polineuropatia serão descritas. (11)

No âmbito do tratamento não farmacológico da hATTR com polineuropatia, o PCDT destaca o transplante de fígado como uma opção com o objetivo de deter a formação de depósitos amiloides adicionais. Considerando que o fígado é o principal local de produção da proteína TTR, espera-se que a substituição do órgão interrompa a progressão da doença. Recomenda-se, ademais, que o transplante seja realizado durante o estágio I (de Coutinho) da hATTR com polineuropatia, antes que lesões extensas se desenvolvam e tornem-se irreversíveis com este procedimento. (11)

A única terapia medicamentosa disponível é o tafamidis meglumina. Esse fármaco é recomendado para pacientes com hATTR com polineuropatia em estágio inicial, ou seja, em estágio I (de Coutinho) e que não foram submetidos ao transplante hepático. Destaca-se que esse documento não apresenta opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com hATTR com polineuropatia em estágio II. Além disso, o PCDT estabelece que pacientes não respondedores ao tafamidis devem ser avaliados para alternativas terapêuticas, sendo o transplante hepático sugerido, desde que em estágio I da doença, entretanto, não estabelece os critérios clínicos de elegibilidade ao procedimento ou apresenta outras alternativas. (11)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

A hATTR com polineuropatia está associada a incapacidade motora, comprometimento da qualidade de vida, morbidade progressiva e desfecho fatal. (3,47,48,50) Ainda, a mediana de sobrevida dos pacientes acometidos é de 4,7 anos após o diagnóstico. (39)

No contexto do SUS, apenas pacientes com estágio I da doença são elegíveis ao tratamento medicamentoso, que se resume ao tafamidis meglumina. Destaca-se que, apesar de recomendado, em estudo de fase III para pacientes com polineuropatia, tafamidis meglumina desacelerou a progressão da doença, mas não evitou totalmente que os pacientes em tratamento evoluíssem para os estágios mais graves com o passar do tempo. (11,55) Em uma coorte francesa, que incluiu 43 pacientes com hATTR com polineuropatia, 42% dos pacientes não responderam ao tratamento com tafamidis entre o *baseline* e seis a 12 meses de seguimento. De fato, a proporção de respondedores ao tafamidis caiu ao longo do tempo, sendo de 58% em seis a 12 meses, de 25% entre 18 e 24 meses e de apenas 9% entre 30 e 36 meses após início da terapia. (12) Adicionalmente, a literatura aponta que a eficácia de tafamidis é variável em populações específicas, o que limita seu uso generalizado. (56)

Um estudo observacional longitudinal que acompanhou um coorte de 210 pacientes com hATTR com polineuropatia em estágio I tratados no cenário de vida real com tafamidis meglumina em Portugal demonstrou que 66% desses pacientes mostraram-se não respondedores ou respondedores parciais, continuando a progredir com relação à neuropatia, apesar do tratamento com o medicamento. (57) Dessa forma, uma parcela significativa dos pacientes em estágio I continuam a progredir à despeito do tratamento específico com tafamidis.

Tafamidis é um estabilizador da transtirretina e se liga aos sítios desocupados de ligação de tiroxina do TTR tetramérico, atuando na cascata amiloidogênica, prevenindo a formação fibrilas e placas amiloides insolúveis. Esse fármaco se acumula preferencialmente na corrente sanguínea e no fígado. Entretanto, assim como os silenciadores gênicos, esse medicamento não é capaz de penetrar de forma extensiva no cérebro e os olhos, o que limita o tratamento de manifestações da doença no sistema nervoso central, como a amiloidose leptomeningeal e a amiloidose ocular. (58) Ainda, em análise de base de dados de farmacovigilância dos Estados Unidos, foram observados em cinco anos 8.170 eventos adversos (EAs) relacionados a esse medicamento, sendo identificado maior risco de condições relacionadas a labirintite e ouvido, além de infecção bacteriana do trato urinário, sinalizando necessidade de maior atenção. (59)

Assim, há uma necessidade médica não atendida de alternativas para pacientes em estágio I que apresentem eficácia superior ao tafamidis meglumina capazes de evitar a progressão da doença e, por consequência, a incapacidade dos pacientes. É importante destacar que a hATTR é uma doença de caráter progressivo e quando não tratada adequadamente, os pacientes evoluem ao óbito precoce. (8)

Ainda, segundo o atual PCDT, os pacientes não respondedores ao tafamidis que ainda apresentem polineuropatia em estágio I podem ser considerados para transplante hepático, se elegíveis. (11) Contudo, é importante destacar que mesmo que se consiga fazer com que o paciente regreda do estágio II para o estágio I, tornando-o potencialmente elegível ao transplante hepático, essa abordagem não é recomendada atualmente.

Historicamente em um cenário em que as opções terapêuticas eram inexistentes ou restritas, o transplante de fígado foi considerado a principal opção para a hATTR com polineuropatia, sendo recomendado como primeira linha de tratamento. Por outro lado, *guidelines* mais recentes não o recomendam mais. Isso se deve a diferentes razões, incluindo a escassez de órgãos, altos custos, necessidade de terapia imunossupressora vitalícia, risco cirúrgico, alta mortalidade e o fato de que o transplante não impede completamente a deposição de amiloide. (14) Ainda, há a alta morbidade e mortalidade associadas ao transplante hepático. (15) Todas essas limitações e o desenvolvimento de novas terapias, que levaram ao avanço do manejo dos pacientes com hATTR com polineuropatia, tornou esse tipo de abordagem obsoleto. (16)

Neste contexto, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) apresenta-se como opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I. (18) Salienta-se que silenciadores genéticos, como é o caso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) são recomendados por *guideline* internacional e painel de especialistas para essa população. (60,61)

3. Descrição da tecnologia proposta

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é um siRNA quimicamente modificado, que atua especificamente sobre o RNA mensageiro (mRNA) da TTR mutante e do tipo selvagem, provocando sua degradação e, consequentemente, a redução na expressão do gene *TTR*. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde dezembro de 2022 para o tratamento da hATTR em pacientes adultos (Tabela 3). (18,62)

No cenário internacional, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) está atualmente aprovado nos seguintes países/regiões: Estados Unidos (13 de junho de 2022), União Europeia (inclui 27 Estados-Membros da UE mais Noruega, Islândia e Liechtenstein do Espaço Econômico (15 de setembro de 2022), Brasil (02 de dezembro de 2022), Reino Unido (Grã-Bretanha) (16 de setembro de 2022), Suíça (23 de junho de 2023), Canadá (18 de outubro de 2023), Argentina (26 de julho de 2023), entre outros. (18,62–68)

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) deve ser administrado por via subcutânea na dose de 25 mg uma vez a cada três meses. (18) Seu mecanismo de ação e de distribuição representam um avanço no cenário das alternativas de tratamento para amiloidose hATTR, garantindo alta estabilidade metabólica e maior comodidade posológica. Destaca-se que, diferentemente de outras tecnologias atualmente aprovadas para hATTR com polineuropatia no Brasil mas não incorporadas no SUS, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é de administração direta via subcutânea, possui menor número de administrações anuais (apenas 4x/ano) através de uma seringa preenchida e não requer o uso de pré-medicação ou monitoramento hematológico. Em termos de contraindicações, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é contraindicado apenas para pacientes com histórico de hipersensibilidade grave a seu fármaco ou excipientes. (18)

Ainda, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é de fácil armazenamento, demandando armazenagem em geladeira (2°C a 8°C) ou em temperatura ambiente (até 30°C), o que facilita sua logística no contexto do SUS. Além disso, sua frequência reduzida de administrações anuais (4 vezes ao ano) e a apresentação em seringa preenchida também são facilitadores da sua implementação, demandando uma menor frequência de uso da capacidade instalada do sistema de saúde.

3.1 Ficha Técnica

Tabela 3. Ficha técnica de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).

Tipo:	Medicamento
Tecnologia:	Vutrisirana sódica
Nome comercial:	AMVUTTRA®
Apresentação:	Cartucho contendo uma seringa preenchida com 0,5 mL de solução (25 mg de vutrisirana sódica – 25mg/0,5mL em solução injetável). Deve ser armazenado em 2°C a 30°C, sem congelar
Detentor do registro:	SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA
Fabricante:	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Nº do registro:	193610004
Data de publicação do registro:	02/12/2022
Validade do registro	12/2032
Indicação aprovada na ANVISA:	AMVUTTRA® é indicado para o tratamento de adultos com: • amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia • amiloidose do tipo selvagem ou hereditária por transtirretina com cardiomiopatia
Indicação proposta:	Tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I
Posologia e forma de administração:	Deve ser administrado por profissional de saúde em dose de 25 mg por via subcutânea uma vez a cada três meses. Cada seringa é preenchida para uso único.
Patente:	• Patente: BR11201800054; data de validade: 28/07/2036 • Patente: BR122021005053-8; data de validade: estimada em 28/07/2036 • Patente: BR112014011896; data de validade: 16/11/2032 • Patente: BR122020008377-8; data de validade: 16/11/2032
Contraindicações:	Pacientes com histórico de hipersensibilidade grave à vutrisirana sódica ou seus excipientes
Precauções:	Recomenda-se suplementação de vitamina A e caso o paciente desenvolva sintomas oculares sugestivos de deficiência de vitamina A (por exemplo, cegueira noturna), recomenda-se o encaminhamento a um oftalmologista.
Riscos associados:	A prescrição desse medicamento para mulheres em idade fértil deve ser acompanhada de métodos anticoncepcionais adequados, com

	orientação sobre os riscos de seu uso e acompanhamento médico rigoroso.
EAs:	Reação no local da injeção (comum).

Fonte: ANVISA, 2025 “Amvuttra® (vutrisirana sódica) [Bula]”, 2025. (18,62) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EA: evento adverso.

3.2 Mecanismo de ação

Em pacientes com amiloidose hATTR, as proteínas séricas TTR mutantes e do tipo selvagem formam depósitos amiloides nos tecidos levando à polineuropatia e miocardiopatia progressivas. AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é um siRNA de cadeia dupla, quimicamente modificado, que tem como alvos específicos as formas mutante e selvagem do mRNA da TTR. Através de um processo natural chamado RNA de interferência (RNAi), AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, o que leva à redução dos níveis séricos de TTR, resultando em consequente redução no processo de formação de depósitos amiloides nos tecidos. (18)

3.3 Posicionamento no mercado atual

O uso de silenciadores genéticos, como é o caso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é recomendado por *guideline* internacional e painel de especialistas para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I. (60,61)

3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Agências internacionais de ATS avaliaram o uso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica). Essa tecnologia recebeu parecer positivo para incorporação pelas agências do Canadá (2024), inclusive da província de Québec no mesmo ano, da Escócia (2023), do Reino Unido (2023) e da Suécia (2023) (Tabela 4). (69–73)

Tabela 4. Avaliações de agências de ATS.

Agências	País	Ano	Status incorporação	Indicação
CDA-AMC (69)	Canadá	2024	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágios I e II
INESSS (72)	Canadá – Quebec	2024	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com hATTR com polineuropatia
SMC (70)	Escócia	2023	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágios I e II
NICE (71)	Reino Unido	2023	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágios I e II
TLV (73)	Suécia	2023	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágios I e II

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde; hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina; CAD-AMC: *Canada's Drug Agency*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; INESSS: *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*; TLV: *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*.

4. Descrição das tecnologias alternativas

No SUS de acordo com o PCDT para Amiloidoses Associadas a Transtirretina, publicado em 2025, há apenas tratamento com o medicamento tafamidis meglumina que é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com doença sintomática em estágio inicial (estágio I) de polineuropatia e não submetidos ao transplante hepático. Ainda, como alternativa não medicamentosa, há a opção do transplante hepático, que também é reservada para pacientes em estágio I e que progrediram após uso de tafamidis meglumina.(11)

A Tabela 5 resume as principais característica de tafamidis meglumina.

Tabela 5. Resumo das características de tafamidis meglumina.

Nome comercial (fármaco)	Apresentação	Posologia	Contraindicação
Vyndaqel® (tafamidis meglumina)	20 mg em cápsulas moles	20 mg uma vez ao dia por via oral	• aleitamento ou doação de leite; • hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro excipiente da fórmula

Fonte: Pfizer Brasil Ltda, 2024. (74)

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I
I - Intervenção	AMVUTTRA® (vutrisirana sódica)
C - Comparação	Tafamidis meglumina
O - Desfechos	Eficácia (incapacidade, comprometimento neurológico, velocidade da marcha, <i>status</i> nutricional), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Pergunta: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I quando comparado ao tafamidis meglumina?

5.1.1 Intervenção

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).

5.1.2 População

Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I.

5.1.3 Comparação

Tafamidis meglumina.

Atualmente, o PCDT que contempla hATTR é específico para pacientes em estágio I, recomendando apenas o uso de tafamidis meglumina. (11) Sendo assim, esse é o comparador mais adequado.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I. As buscas eletrônicas foram realizadas até julho de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Intervenção
PUBMED	("vutrisiran" OR "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alntrtrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran sodium")
LILACS	("vutrisiran" OR "Amvuttra" OR "vutisirana")
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alntrtrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran" OR "vutrisiran sodium"
EMBASE	'vutrisiran'/exp OR 'aln 65492' OR 'aln ttrsc02' OR 'aln65492' OR 'alntrtrsc02' OR 'amvuttra' OR 'sodium vutrisiran' OR 'votrisiran' OR 'vutrisiran' OR 'vutrisiran sodium'

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

("vutrisiran" OR "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alnttrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran sodium")

Resultados: 86 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("vutrisiran" OR "Amvuttra" OR "vutrisirana")

Resultados: 2 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alnttrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran" OR "vutrisiran sodium"

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

'vutrisiran'/exp OR 'aln 65492' OR 'aln ttrsc02' OR 'aln65492' OR 'alnttrsc02' OR 'amvuttra' OR 'sodium vutrisiran' OR 'votrisiran' OR 'vutrisiran' OR 'vutrisiran sodium'

Resultados: 331 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I em uso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica);
- Em comparação direta ou indireta com tafamidis meglumina.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 11. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (75), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 9).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2(76)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (77)
Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (78) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (79)
Estudos experimentais	quasi- <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (80)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (81)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (75), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

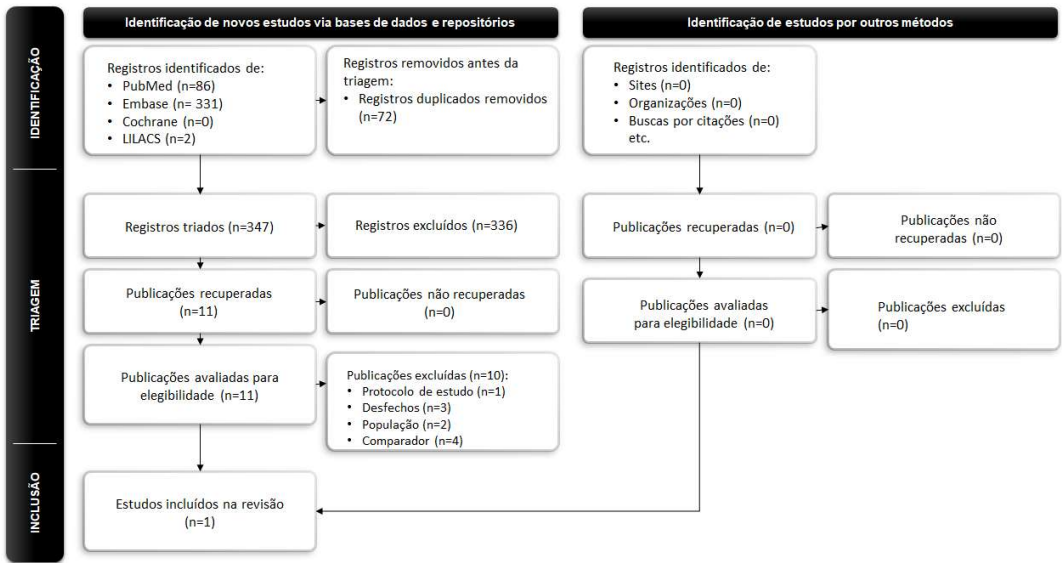
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 419 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram onze citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada e incluída nesta revisão (Figura 5; Tabela 10).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Merkel <i>et al.</i>	<i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i>	2023	(82)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foi incluída uma comparação indireta entre vutrisirana sódica e tafamidis. (82) Essa publicação reportou como principais desfechos a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), função neurológica e o *status* nutricional.

As características metodológicas e resultados estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11. Resumo das características dos estudos incluídos.

Autor, data		Merkel,2023
Local de condução do estudo		Não se aplica
Desenho		Comparação indireta
População		ECRs HELIOS-A (83) , APOLLO (84) e Fx-005 (85) conduzidos em pacientes adultos com hATTR com polineuropatia
Intervenção e comparadores de interesse		Vutrisirana Tafamidis
Desfechos principais		
Norfolk QOL-DN (QVRS)		• Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%): -18,3 (-28,6 a -8,0); p-valor<0,001
IMC modificado (<i>status</i> nutricional)		• Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%): 63,9 (10,1 a 117,7); p-valor=0,020
NIS-LL		• Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%): -5,3 (-9,4 a -1,2); p-valor=0,011
Respondedor NIS-LL no mês 18		• Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - OR (IC 95%): 1,7 (0,6 a 4,6); p-valor=0,282 • Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - diferença média (IC 95%): 13,9 (-16,3 a 44,0); p-valor=0,368

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado. Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; OR: *odds ratio*; IMC: índice de massa corporal; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IC: intervalo de confiança; hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Comparação indireta

Merkel, 2023

Merkel *et al.*, 2023 (82) conduziram uma comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa entre vutrisirana sódica e tafamidis em pacientes adultos com hATTR com polineuropatia.

Para tal, foram utilizados dados individuais de pacientes dos estudos HELIOS-A (83) para vutrisirana sódica e do estudo APOLLO (84) para o grupo placebo externo em 18 meses. Além disso, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura para identificar evidências clínicas e

não clínicas do uso de vutrisirana sódica e tafamidis em pacientes adultos com hATTR com polineuropatia, sendo identificado apenas o estudo Fx-005 (85) de tafamidis, já que os estudos de vutrisirana sódica já haviam sido identificados. É importante destacar que no estudo de tafamidis, apenas pacientes em estágio I (Coutinho) foram incluídos, enquanto o estudo APOLLO incluiu pacientes em estágios I e II. Assim, os autores realizaram análises considerando apenas a subpopulação em estágio I do HELIOS-A (análise primária) e a população total (análise secundária) desse estudo. Destaca-se que no estudo HELIOS-A, 64% dos pacientes estavam em estágio PND ≤II.

Os desfechos avaliados foram *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs* (NIS-LL)⁹, respondedor do NIS-LL (aumento <2 pontos no escore), *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN)¹⁰ e índice de massa corporal (IMC) modificado.

Assim, para pacientes em estágio I, o uso de vutrisirana sódica frente ao tafamidis levou a resultados significativamente superiores para NIS-LL, Norfolk QOL-DN e IMC modificado em 18 meses. Para o desfecho binário respondedor do NIS-LL, vutrisirana sódica apresentou resultado numericamente superior a tafamidis, mas sem significância estatística em 18 meses (Tabela 12).

Tabela 12. Comparações indiretas.

	Vutrisirana sódica <i>versus</i> tafamidis	p-valor
ANÁLISE PRIMÁRIA – POPULAÇÃO EM ESTÁGIO I		
NIS-LL – diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%)	-5,3 (-9,4 a -1,2)	0,011
Norfolk QOL-DN – diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%)	-18,3 (-28,6 a -8,0)	<0,001
IMC modificado – diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%)	63,9 (10,1 a 117,7)	0,020
Respondedor NIS-LL no mês 18– OR (IC 95%)	1,7 (0,6 a 4,6)	0,282
Respondedor NIS-LL no mês 18– diferença de risco (IC 95%)	13,9 (-16,3 a 44,0)	0,368

⁹ Escala que quantifica a incapacidade neurológica através do exame da fraqueza, perda de reflexo, e sensação de perda. É composto por 37 itens, dentre os quais está o subescore *lower limbs*.

¹⁰ Este instrumento apresenta um escore que varia de -4 a 136 pontos, com maiores valores indicando pior qualidade de vida.

ANÁLISE SECUNDÁRIA – POPULAÇÃO mITT¹ DO ESTUDO HELIOS-A

NIS-LL – diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%)	-7,7 (-11,4 a -4,0)	<0,001
Norfolk QOL-DN – diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%)	-16,7 (-25,0 a -7,6)	<0,001
IMC modificado – diferença média da variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 (IC 95%)	68,3 (22,1 a 1114,4)	0,004
Respondedor NIS-LL no mês 18– OR (IC 95%)	1,9 (0,8 a 4,7)	0,172
Respondedor NIS-LL no mês 18– diferença de risco (IC 95%)	14,3 (-10,5 a 39,1)	0,258

Fonte: Merkel, 2023. (82) IC: intervalo de confiança; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; OR: *odds ratio*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*; mITT: população em intenção de tratamento modificada. Valores em negrito indicam significância estatística.¹ Pacientes randomizados que receberam qualquer quantidade de tratamento do estudo e é a mesma população da análise de segurança.

Os autores concluíram que a vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores a tafamidis para desfechos de comprometimento neurológico, qualidade de vida e *status* nutricional no tratamento de pacientes com hATTR com polineuropatia.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi avaliada como moderada em todos os desfechos (Tabela 13). O principal motivo para rebaixar a qualidade da evidência foi a evidência indireta.

As evidências disponíveis na literatura que comparam vutrisirana a tafamidis são oriundas da comparação indireta publicada por Merkel *et al.*, 2023 (82), o que justifica a redução da qualidade por evidência indireta. Destaca-se que a literatura aponta que não há uma ferramenta específica para avaliar a qualidade metodológica de comparações indiretas. (86) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, esse tipo de comparação não foi considerada na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (87,88) Mesmo não havendo um instrumento específico, entende-se que esse tipo de análise está atrelado a risco

de viés, principalmente quando há utilização de subgrupos nas análises. Entretanto, os resultados da comparação indireta mostram tanto na análise primária (subgrupo em estágio I), quanto na secundária (população MITT do estudo HELIOS-A), os mesmos desfechos apresentaram significância estatística e clínica, com mesma direção de efeito. Isso pode indicar que a superioridade de vutrisirana frente ao tafamidis não foi influenciada pelas diferenças populacionais. Por isso, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência por risco de viés. Destaca-se que o uso de comparações indiretas já foi utilizado em processos de incorporação avaliados pela CONITEC anteriormente em cenários de doenças raras, o que a legitima como uma abordagem robusta e válida, principalmente. (89,90)

Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Norfolk QOL-DN (QVRS)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
IMC modificado (<i>status</i> nutricional)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
NIS-LL (comprometimento neurológico)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

5.6 Outras evidências

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO (estudos com comparador em desacordo com a PICO). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

ECR- HELIOS-A

Adams, 2023 – estudo pivotal

Adams *et al.*, 2023 (83), conduziram um ECR, aberto e de fase III com o objetivo de avaliar o uso de vutrisirana sódica no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 58 anos, com diagnóstico de hATTR com variante TTR documentada e neuropatia (NIS de *baseline* entre cinco e 130), escore de PND $\leq$ IIIb, escore *Karnofsky Performance Status* $\geq$ 60% e com funções renal e hepática adequadas. Foram excluídos pacientes com uso prévio de silenciadores.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 3:1 para receberem vutrisirana sódica 25 mg subcutânea uma vez a cada três meses ou patisirana 0,3 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada três semanas por 18 meses. O grupo placebo do estudo APOLLO (84) foi utilizado como comparador externo para controle do desfecho primário e da maioria dos desfechos secundários e exploratórios. Ambos os estudos apresentam desfechos e critérios de elegibilidade similares.

A utilização de um controle externo para comparação é apoiada pelos princípios delineados na diretriz da EMA sobre ensaios clínicos em pequenas populações (CHMP/EWP/83561/2005), na orientação ICH E10 sobre grupos controle em ensaios clínicos, bem como na Cures Act do Século XXI dos EUA (Secção 3012 Medicamentos específicos para doenças raras). (91–93) Com base nestas diretrizes, uma comparação externa torna-se um desenho de estudo clínico adequado para doenças raras, como no caso da hATTR, e cuja história natural de seu curso já é bem compreendida. Além disso, no começo de 2019, quando se iniciou o recrutamento dos pacientes para o estudo HELIOS-A, diversos tratamentos específicos para a hATTR já detinham aprovação regulatória para uso na prática clínica em diferentes agências: tafamidis meglumina (EMA 2011, ANVISA 2016), inotersena (EMA e FDA 2018) e patisirana (EMA e FDA 2018). (94–100) Dessa forma, a inclusão de um braço controlado por placebo no HELIOS-A também não seria adequada

do ponto de vista ético, reforçando a necessidade de um desenho de estudo de fase III contendo um braço ativo com vutrisirana (terapia de RNAi de 2ª geração) e um braço comparador com patisirana (terapia de RNAi de 1ª geração).

O desfecho primário avaliado foi a variação do comprometimento da neuropatia a partir do *baseline* de acordo com o *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7)¹¹ comparado ao placebo do estudo APOLLO (84) no mês nove. Os desfechos secundários também foram comparados ao placebo externo e são listados a seguir de acordo com a ordem hierárquica para o teste estatístico: variação a partir do *baseline* para qualidade de vida (escore total do questionário Norfolk QOL-DN) até mês nove, velocidade de marcha mensurada pelo teste de caminhada de dez metros no mês nove, mNIS+7 em 18 meses, escore total do Norfolk QOL-DN em 18 meses, velocidade de marcha mensurada pelo teste de caminhada de dez metros em 18 meses, *status* nutricional medido pelo índice de massa corporal (IMC) modificado¹² em 18 meses, e incapacidade mensurada pelo *Rasch-built Overall Disability Scale* (R-ODS)¹³ em 18 meses. A segurança também foi avaliada.

Assim, foram incluídos 164 pacientes (com 26 diferentes variantes no gene TTR), sendo 122 e 42 nos grupos vutrisirana sódica e patisirana, respectivamente. Essa amostra formou a população em intenção de tratar modificada (mITT), ou seja, pacientes randomizados que receberam qualquer quantidade de tratamento do estudo e é a mesma população da análise de segurança. Ainda, o artigo contou com 77 pacientes do grupo placebo externo. As características de *baseline* dos grupos foram similares. As proporções de pacientes em cada escore PND estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 14. Características de *baseline*.

Características	APOLLO		HELIOS-A	
	Placebo (n=77)	Vutrisirana (n=122)	Patisirana (n=42)	Total (n=164)
Mediana de idade em anos (amplitude interquartil)	63 (15)	60 (20)	60 (12)	60 (18)

¹¹ É uma medida composta que avalia a neuropatia motora, sensorial e autonômica, com escores que variam de 0 a 304 pontos, com maiores valores indicando maiores prejuízos.

¹² Quanto menor o resultado desta medida, pior o *status* nutricional.

¹³ Avalia incapacidade através de 146 itens com três possibilidades de resposta: zero- impossível de realizar, um-realizada com dificuldade; dois-facilmente realizada. Também possui uma opção de não aplicável.

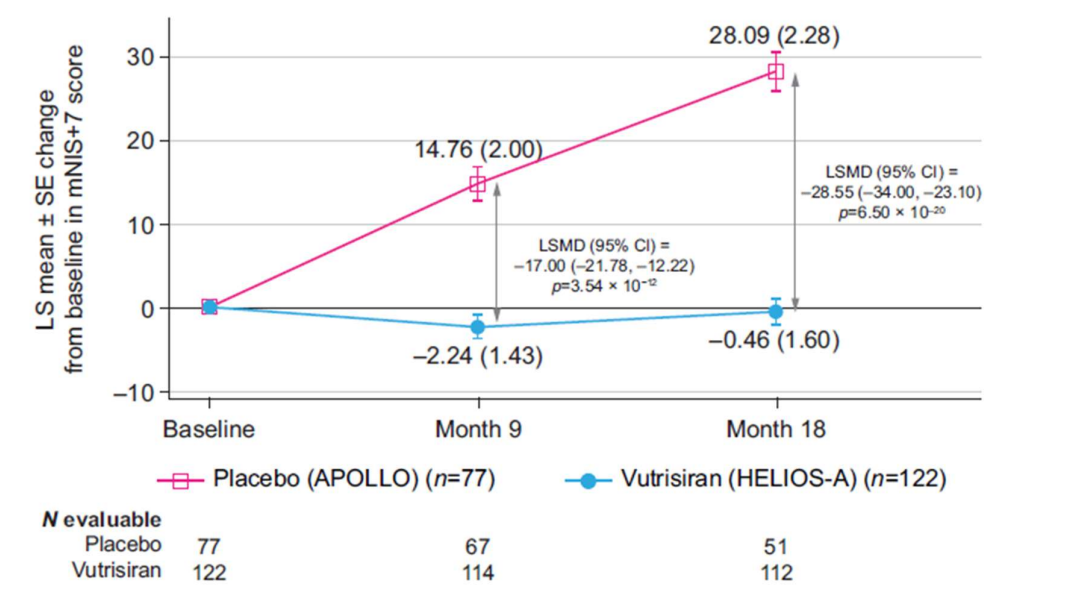
Homens – n (%)	58 (75,3)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)
Raça – n (%)				
Branco/Caucasiano	50 (64,9)	86 (70,5)	29 (69,0)	115 (70,1)
Asiático	25 (32,5)	21 (17,2)	8 (19,0)	29 (17,7)
Negro/Afroamericano	1 (1,3)	4 (3,3)	4 (9,5)	8 (4,9)
Outros	1 (1,3)	11 (9,0)	1 (2,4)	12 (7,3)
Mediana de tempo desde o diagnóstico em anos (amplitude interquartil)	1,41 (3,04)	1,94 (4,34)	2,39 (3,01)	2,22 (4,15)
Genótipo da TTR– n (%)				
V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	20 (47,6)	74 (45,1)
V30M de início precoce (<50 anos)	10 (13,0)	25 (20,5)	8 (19,0)	33 (20,1)
Não-V30M	37 (48,1)	68 (55,7)	22 (52,4)	90 (54,9)
Uso prévio de estabilizador de tetrâmero – n (%)	41 (53,2)	75 (61,5)	33 (78,6)	108 (65,9)
Tafamidis	27 (35,1)	53 (43,4)	25 (59,5)	78 (47,6)
Diflunisal	14 (18,2)	22 (18,0)	8 (19,0)	30 (18,3)
NIS – n (%)				
<50	35 (45,5)	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)
≥50–<100	33 (42,9)	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)
≥100	9 (11,7)	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)
Escore PND – n (%)				
I	20 (26,0)	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)
II	23 (29,9)	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)
IIIA	22 (28,6)	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)
IIIB	11 (14,3)	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)
NT-proBNP – n (%)				
≤3000 ng/L	66 (85,7)	112 (91,8)	37 (88,1)	149 (90,9)
>3000 ng/L	9 (11,7)	10 (8,2)	5 (11,9)	15 (9,1)

Subpopulação cardíaca – n (%)	36 (46,8)	40 (32,8)	14 (33,3)	54 (32,9)
--------------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Fonte: Adams, 2023. (83) NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; PND: *polyneuropathy disability score*. Um paciente do grupo placebo externo possuía PND IV, definido como confinado a cadeira de rodas ou acamado. I: Caminhada preservada e distúrbios sensoriais; II:: comprometimento da marcha, mas pode caminhar sem bengala ou muleta; IIIA: consegue caminhar com bengala ou muleta; IIIB: consegue caminhar com duas bengalas ou muletas.

Em relação ao desfecho primário observou-se que o uso de vutrisirana sódica levou a melhora significativa do mNIS+7 no mês nove quando comparado ao placebo externo, ou seja, foi capaz de reduzir o comprometimento da neuropatia de forma significativa frente ao comparador. De fato, a variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* até o mês nove foi de -2,24 para o grupo vutrisirana sódica e de +14,76 para o grupo placebo, com diferença média de -17,00 (intervalo de confiança [IC] 95%: -21,78 a -12,22; p-valor=3,54 x10⁻¹²; Figura 6). Uma análise de sensibilidade utilizando um escore de propensão, a fim de levar em conta as diferenças basais dos pacientes, para avaliar a mudança do mNIS+7 no mês nove validou a análise primária do estudo.

Figura 6.Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* até meses nove e 18 para mNIS+7.



Fonte: Adams, 2023. (83) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*.

Ainda, os desfechos secundários também foram significativamente superiores para vutrisirana sódica frente ao placebo externo, indicando melhora na qualidade de vida, na velocidade da marcha, no IMC modificado, e na incapacidade em nove e 18 meses (Tabela 15).

Tabela 15. Desfechos secundários.

	APOLLO Placebo (n=77)	HELIOS-A Vutrisirana (n=122)
Desfechos em nove meses		
Norfolk QOL-DN		
Baseline	n = 76	n = 121
Média (DP)	5,5 (24,3)	47,1 (26,3)
Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 65	n = 114
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	12,9 (2,2)	-3,3 (1,7)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-16,2 (-21,7 a -10,8)	
p-valor	5,43 x 10 ⁻⁹	
Teste de caminhada de dez metros (ms ⁻¹)		
Baseline	n = 77	n = 122
Média (DP)	0,790 (0,319)	1,006 (0,393)
Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 68	n = 113
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	-0,133 (0,025)	-0,001 (0,019)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	0,131 (0,070 a 0,193)	
p-valor	3,10 x 10,0 ⁻⁵	
IMC modificado		
Baseline	n = 77	n = 122
Média (DP)	989,9 (214,2)	1057,5 (234,0)

Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 68	n = 112
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	-60,2 (10,1)	7,6 (7,9)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	67,8 (43,0 a 92,6)	
p-valor	8,46 x 10 ⁻⁸	

R-ODS

<i>Baseline</i>	n = 76	n = 122
Média (DP)	29,8 (10,8)	34,1 (11,0)
Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 66	n = 113
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	-4,9 (0,7)	-0,6 (0,5)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	4,3 (2,7 a 6,0)	
p-valor	3,26 x 10 ⁻⁷	

Desfechos em 18 meses

mNIS+7		
<i>Baseline</i>	n = 77	n = 122
Média (DP)	74,6 (37,0)	60,6 (36,0)
Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 18	n = 51	n = 112
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	28,1 (2,3)	-0,46 (1,6)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-28,6 (-34,0 a -23,1)	
p-valor	6,50 x 10 ⁻²⁰	

Norfolk QOL-DN

Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 18	n = 48	n = 111
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	19,8 (2,6)	-1,2 (1,8)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-21,0 (-27,1 a -14,9)	
p-valor	1,84 x 10 ⁻¹⁰	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Teste de caminhada de dez metros (ms⁻¹)		
Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 18	n = 55	n = 112
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	-0,264 (0,036)	-0,024 (0,025)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	0,239 (0,154 a 0,325)	
p-valor	1,21 x 10 ⁻⁷	

IMC modificado

Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 18	n = 52	n = 113
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	-115,7 (13,4)	25,0 (9,5)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	140,7 (108,4 a 172,9)	
p-valor	4,16 x 10 ⁻¹⁵	

R-ODS

Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 18	n = 54	n = 113
Variação da média nos mínimos quadrados (EP)	-9,9 (0,8)	-1,5 (0,6)
Vutrisirana <i>versus</i> placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	8,4 (6,5 a 10,4)	
p-valor	3,54 x 10 ⁻¹⁵	

Fonte: Adams, 2023. (83) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

As variações médias a partir do *baseline* para os desfechos do estudo no grupo patisirana foram similares aos do grupo vutrisirana sódica.

Ainda, nas análises de subgrupo para pacientes com estágio PAF I e PAF II e III, ambos os subgrupos mantiveram a superioridade de vutrisirana sódica frente ao placebo externo para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QOL-DN em nove e em 18 meses (Tabela 16). Tais resultados incidam que o uso de vutrisirana sódica levou a redução do comprometimento causado pela

neuropatia e aumento da qualidade de vida significativos em ambos os subgrupos frente ao placebo externo independente do estágio da doença.

Tabela 16. Análise de subgrupo de acordo com estágio PAF para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.

Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Estágio PAF I	Estágio PAF II e III
mNIS+7 em nove meses	-15,91 (-21,76 a -10,05)	-18,40 (-26,42 a -10,37)
mNIS+7 em 18 meses	-25,89 (-32,48 a -19,30)	-32,90 (-43,24 a -22,56)
Norfolk QOL-DN em nove meses	-17,4 (-24,3 a -10,5)	-13,6 (-22,5 a -4,7)
Norfolk QOL-DN em 18 meses	-20,6 (-28,4 a -12,8)	-22,1 (-32,8 a -11,5)

Fonte: Adams, 2023. (83) PAF: polineuropatia amiloidótica familiar; IC: intervalo de confiança; mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

Em termos de segurança, durante 18 meses de estudo, os EAs foram reportados por 97,5% dos pacientes do grupo vutrisirana sódica, sendo a maioria de gravidade leve a moderada. Ainda, foram reportados dois óbitos (1,6%) no grupo vutrisirana sódica e três (1,7%) no grupo patisirana. Entretanto nenhum deles foi considerado relacionado aos tratamentos. Dois pacientes (1,6%) apresentaram EAs graves considerados pelo investigador como relacionados a vutrisirana sódica, sendo um caso de dislipidemia e um de infecção do trato urinário.

Os EAs mais frequentes ($\geq 10\%$ dos pacientes do grupo vutrisirana sódica) foram: queda, dor nas extremidades, diarreia, edema periférico, infecção do trato urinário, artralgia e vertigem. Desses, exceto por dor nas extremidades e artralgia, todos apresentaram frequência similar ou menor que no grupo placebo externo. Não foram observados EAs cardíacos no grupo vutrisirana sódica.

Ainda, no grupo vutrisirana sódica, a proporção de pacientes com reação no local da injeção leve e transitória foi de 4,1%. Ao todo, 0,6% das injeções aplicadas levaram a esse tipo de reação (n=5/836). Não foram reportados sinais de segurança relacionados a função renal, função hepática e hematologia nos pacientes do grupo vutrisirana sódica. Adicionalmente, 3,3% dos pacientes tratados com vutrisirana sódica desenvolveram anticorpos anti-fármaco, com título baixo e transitório, e sem evidência de efeito na eficácia clínica, segurança ou farmacodinâmica da terapia.

A Tabela 17 resume os principais achados de segurança.

Tabela 17. Desfechos de segurança.

N (%)	APOLLO	HELIOS-A	
	Placebo (n=77)	Vutrisirana (n=122)	Patisirana (n=42)
Qualquer EA	75 (97,4)	119 (97,5)	41 (97,6)
EA grave	31 (40,3)	32 (26,2)	18 (42,9)
EA severo	28 (36,4)	19 (15,6)	16 (38,1)
EA que levou a descontinuação do tratamento	11 (14,3)	3 (2,5)	3 (7,1)
EA que levou a interrupção do estudo	9 (11,7)	3 (2,5)	2 (4,8)
Óbitos	6 (7,8)	2 (1,6)	3 (7,1)
EAs que ocorreram em ≥10% dos pacientes do grupo vutrisirana sódica			
Queda	22 (28,6)	22 (18,0)	6 (14,3)
Dor na extremidade	8 (10,4)	18 (14,8)	3 (7,1)
Diarreia	29 (37,7)	17 (13,9)	7 (16,7)
Edema periférico	17 (22,1)	16 (13,1)	4 (9,5)
Infecção do trato urinário	14 (18,2)	16 (13,1)	8 (19,0)
Artralgia	0	13 (10,7)	4 (9,5)
Vertigem	11 (14,3)	13 (10,7)	0

Fonte: Adams, 2023. (83) EA: evento adverso.

Os autores concluíram que o uso de vutrisirana sódica foi capaz de melhorar a neuropatia e QVRS em pacientes com amiloidose hATTR. Além disso, outros fatores como *status* nutricional, incapacidade, e melhora da marcha também apresentaram melhoras com o uso desse fármaco quando comparado ao placebo externo. Em termos de segurança, vutrisirana sódica apresentou um perfil tolerável e manejável.

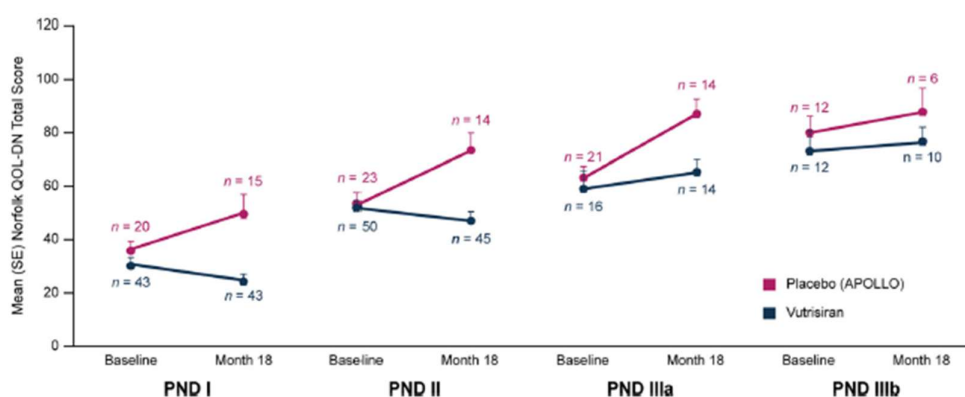
Obici, 2023 – Análise de QVRS e função física

Obici *et al.*, 2023 (101) reportaram os resultados do impacto de vutrisirana sódica na QVRS, medidas de função física e *status* nutricional em pacientes do estudo HELIOS-A (83) em análise de 18 meses.

Alguns dados de QVRS e todos os dados de função física e nutricional foram previamente descritos por Adams *et al.*, 2023 (83). Assim, apenas as análises inéditas serão descritas abaixo.

Em 18 meses, 56,8% e 10,4% dos pacientes dos grupos vutrisirana sódica e placebo externo apresentaram melhora no escore total Norfolk QOL-DN. Tal resultado representou uma chance 11,3 vezes maior de pacientes que receberam vutrisirana sódica apresentarem melhora na QVRS frente ao comparador (*odds ratio* [OR]: 11,3 [IC 95%: 5,0 a 25,7]; p-valor=9,37 x 10¹¹). O benefício do uso de vutrisirana sódica frente ao comparador externo foi observado em todos os estágios da doença (subgrupos de PND I-III no *baseline*), mas com pacientes em escores mais baixos (I e II) apresentando maior magnitude do benefício em 18 meses. Comparativamente, o grupo placebo externo apresentou piora em todos os subgrupos de PND (Figura 7).

Figura 7. Média do escore total Norfolk QOL-DN no *baseline* e em 18 meses de acordo com o escore PND.



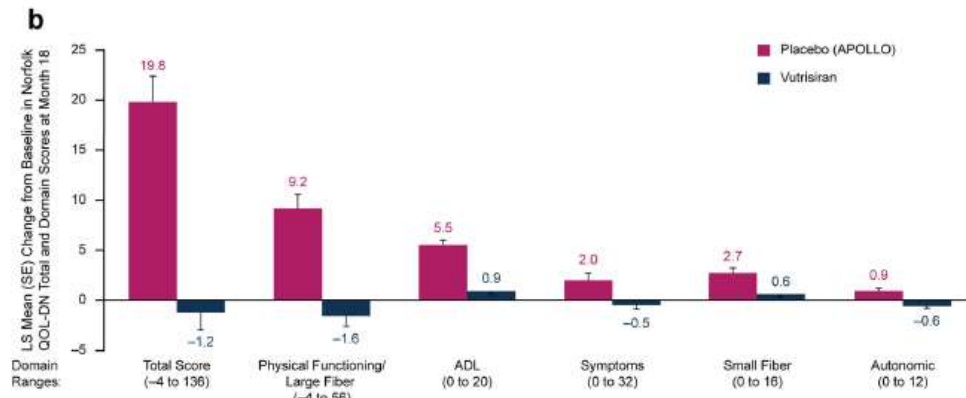
Fonte: Obici, 2023. (101) PND: *polyneuropathy disability score*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

Ainda, quando considerados os domínios do Norfolk QOL-DN, o benefício de vutrisirana sódica frente ao placebo externo foi consistente em todos eles em 18 meses (Figura 8).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

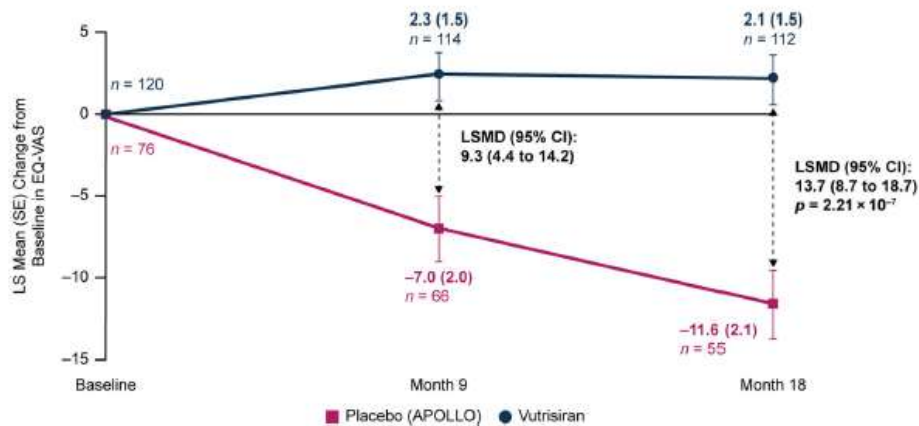
Figura 8. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* até o mês 18 para Norfolk QOL-DN.



Fonte: Obici, 2023. (101) Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

Outro questionário utilizado para avaliação da QVRS foi o *Euro-QoL-Visual Analog Scale* (EQ-VAS), que varia de zero (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde) pontos. A variação da média dos mínimos quadrados até o mês nove para a comparação entre vutrisirana sódica e placebo externo foi de 9,3 (IC 95%: 4,4 a 14,2), e até o mês 18 de 13,7 (IC 95%: 8,7 a 18,7; p-valor=2,21 x 10⁻⁷; Figura 9).

Figura 9. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* até o mês 18 para EQ-VAS.



Fonte: Obici, 2023. (101) EQ-VAS: *Euro-QoL-Visual Analog Scale*.

Adicionalmente, quando o escore *Karnofsky Performance Status* foi avaliado, observou-se uma maior proporção de pacientes tratados com vutrisirana sódica que apresentaram melhora (13,1%) ou estabilidade (58,2%) do escore quando comparado ao placebo (melhora: 8,1%; estabilidade: 34,7%) em 18 meses em relação ao *baseline*.

Os autores concluíram que o uso de vutrisirana sódica levou a benefícios significativos em termos de QVRS e função física quando comparado ao placebo externo.

Garcia-Pavia, 2024– Análise exploratória dos desfechos cardíacos

Garcia-Pavia *et al.*, 2024 (102) reportaram os dados da análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A (83) na população mITT e na subpopulação com acometimento cardíaco.

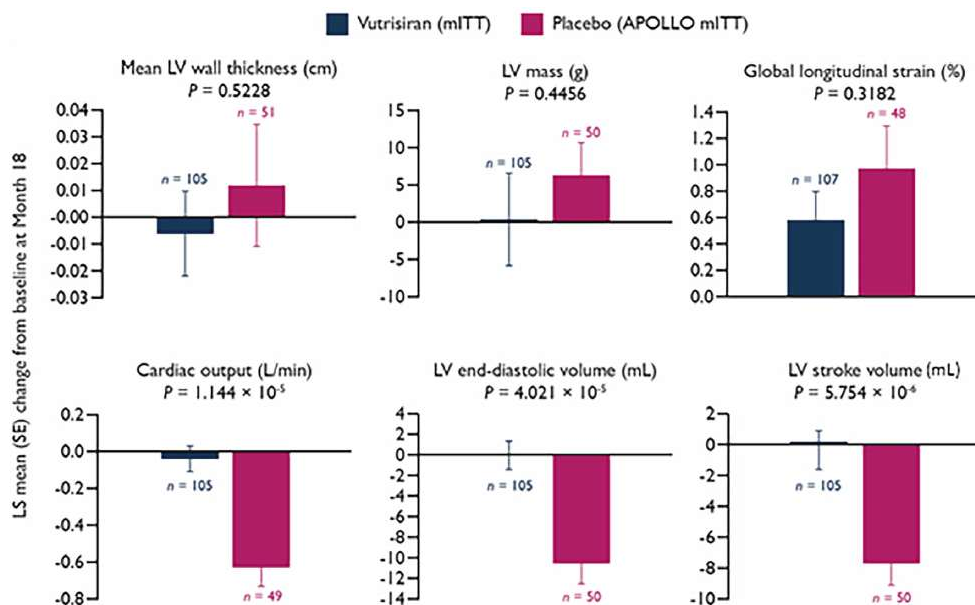
Os desfechos avaliados foram as variações a partir do *baseline* até mês 18 dos níveis de N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e dos parâmetros ecocardiográficos na população mITT e subpopulação cardíaca. Os EAs cardiovasculares também foram reportados.

Dos 122 pacientes que receberam vutrisirana sódica na mITT, 40 foram incluídos na subpopulação cardíaca. No estudo APOLLO, os 77 pacientes do placebo externo, 36 foram incluídos nessa subpopulação.

Assim, na população mITT observou-se que o uso de vutrisirana sódica levou a redução significativa dos níveis de NT-proBNP em 18 meses quando comparado com grupo placebo externo. A razão de variação ajustada pela média geométrica para essa comparação foi de 0,480 (IC 95%: 0,383 a 0,600; p-valor=9,606 x10⁻¹⁰). No grupo vutrisirana sódica, a média geométrica passou de 273,0 ng/L (erro padrão da média [EPM]: 42,2) no *baseline* para 227,2 ng/L (EPM: 37,0) em 18 semanas. Já no grupo placebo houve aumento dessa média de 513,3 ng/L (EPM: 86,7) no *baseline* para 844,4 ng/L (EPM: 716,0) em 18 meses.

Na população mITT, o uso de vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores em 18 meses frente ao placebo para o débito cardíaco (diferença da média dos mínimos quadrados: 0,587 L/min [erro padrão {EP}: 0,130]; p-valor=1,144x10⁻⁵), volume diastólico final no ventrículo esquerdo (diferença da média dos mínimos quadrados: 10,489 mL [EP: 2,485]; p-valor=4,021 x 10⁻⁵), e volume sistólico no ventrículo direito (diferença da média dos mínimos quadrados: 7,837 mL [EP: 1,670]; p-valor=5,754 x 10⁻⁶) quando comparado ao placebo externo. Não foram observados benefícios significativos para os demais parâmetros ecocardiográficos (Figura 10).

Figura 10. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos.



Fonte: Garcia-Pavia, 2024. (102) mITT: em intenção e tratar modificada.

Na subpopulação cardíaca, a superioridade de vutrisirana sódica frente ao placebo externo para os níveis de NT-proBNP em 18 meses foi mantida (razão de variação ajustada pela média geométrica: 0,491 [IC 95%: 0,337 a 0,716]; p-valor=0,0004). No grupo vutrisirana sódica, a média geométrica foi de 748,1 ng/L (EPM: 163,2) no *baseline* para 614,4 ng/L (EPM: 154,7) no mês 18, enquanto no grupo placebo externo foi de 711,1 ng/L (EPM: 151,1) no *baseline* para 1116,7 ng/L (EPM: 320,8) em 18 meses.

Na subpopulação cardíaca, o uso de vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores frente ao placebo externo em 18 meses para débito cardíaco (diferença da média dos mínimos quadrados: 0,407 L/min [EP: 0,196]; p-valor=0,0426) e volume sistólico no ventrículo direito (diferença da média dos mínimos quadrados: 7,212 mL [EP: 2,906]; p-valor=0,0160). Não foram observadas diferenças significativas para os demais parâmetros avaliados.

Em termos de segurança (Tabela 18), observou-se que na população mITT, a incidência de EAs cardíacos e EAs cardíacos graves foi similar entre os grupos. A maioria dos EAs cardíacos no grupo vutrisirana sódica apresentou gravidade leve a moderada. Ainda, nesse grupo, as arritmias cardíacas ocorreram em 24,6% dos pacientes, enquanto a insuficiência cardíaca foi reportada por 5,7% dos pacientes. Proporções similares ou superiores foram observadas no grupo comparador.

Na subpopulação cardíaca, também se observou similaridade nas incidências de EAs cardíacos e EAs cardíacos graves entre os grupos. As frequências de arritmia cardíaca e insuficiência cardíaca foram de 32,5% e 12,5% no grupo vutrisirana sódica (Tabela 18).

Tabela 18. Resumo dos desfechos de segurança.

N (%)	mITT		Subpopulação cardíaca	
	APOLLO Placebo (n=77)	HELIOS-A Vutrisirana (n=122)	APOLLO Placebo (n=36)	HELIOS-A Vutrisirana (n=40)
EAs cardíacos	28 (36,4)	37 (30,3)	13 (36,1)	15 (37,5)
EAs cardíacos graves	10 (13,0)	11 (9,0)	4 (11,1)	6 (15,0)
Arritmia cardíaca -	22 (28,6)	30 (24,6)	11 (30,6)	13 (32,5)
Arritmias supraventriculares	13 (16,9)	10 (8,2)	9 (25,0)	7 (17,5)
Doenças de condução cardíaca	7 (9,1)	10 (8,2)	3 (8,3)	4 (10,0)
Arritmias ventriculares e parada cardíaca	6 (7,8)	6 (4,9)	3 (8,3)	1 (2,5)
Distúrbios de frequência e ritmo	0	8 (6,6)	0	3 (7,5)
Insuficiência cardíaca	8 (10,4)	7 (5,7)	2 (5,6)	5 (12,5)

Fonte: Garcia-Pavia, 2024. (102) mITT: em intenção e tratar modificada; EA: evento adverso.

Os autores concluíram que vutrisirana sódica levou a benefício nos níveis de NT-proBNP e em parâmetros ecocardiográficos frente ao placebo externo em pacientes com hATTR em intervalo de 18 meses de uso. Tais achados indicam o potencial desse fármaco no tratamento de manifestações clínicas em pacientes com amiloidose hATTR.

Luigetti, 2024– Análise por subgrupo de gravidade da neuropatia

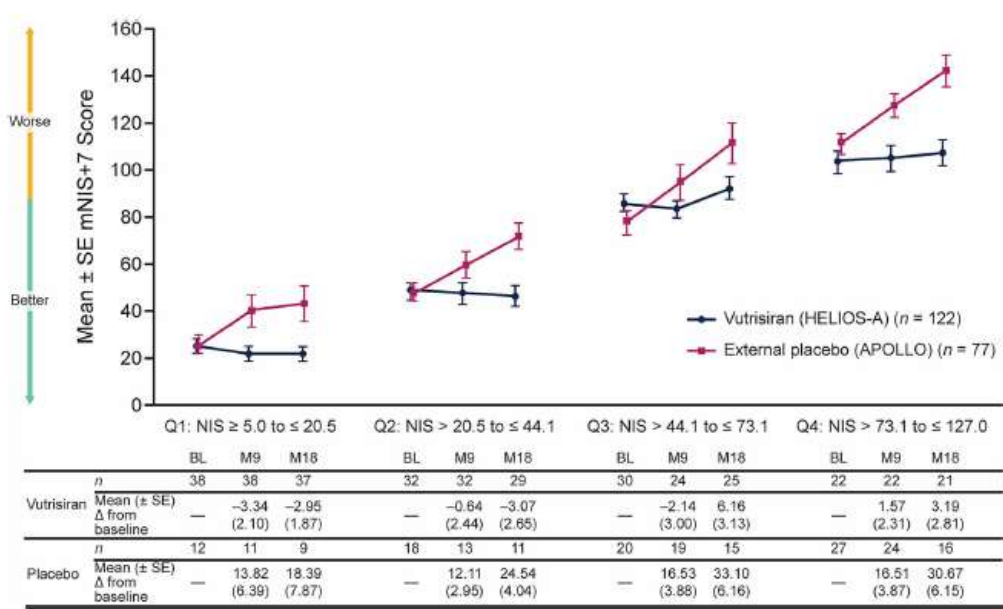
Luigetti *et al.*, 2024 (103), reportaram os dados de eficácia do estudo HELIOS-A (83) em pacientes com diferentes níveis de gravidade da neuropatia no baseline.

Os pacientes incluídos foram classificados em quartis de acordo com o NIS, um escore composto de 244 pontos que avalia a força muscular, os reflexos e a sensação nos membros superiores e inferiores. Nesse escore, maiores valores indicam maior comprometimento neurológico. Os quartis adotados na análise foram: Q1 - $\geq 5,0$ a $\leq 20,5$ (n=50); Q2 - $> 20,5$ a $\leq 44,1$ (n=50); Q3 - $> 44,1$ a $\leq 73,1$ (n=50) e Q4 - $> 73,1$ a $\leq 127,0$ (n=49).

Assim, para o desfecho mNIS+7, o uso de vutrisirana sódica levou a benefício frente ao placebo em todos os subgrupos de gravidade de neuropatia. O início desse benefício ocorreu em nove meses de seguimento.

Quando a variação do mNIS+7 a partir do *baseline* foi avaliada nos diferentes quartis de NIS, os pacientes de Q1 e Q2 do grupo vutrisirana sódica apresentaram melhora da neuropatia em 9 e 18 meses. Os pacientes dos subgrupos Q3 e Q4, apresentaram leve piora da neuropatia em nove e 18 meses, representada por pequenos aumentos no escore mNIS+7 em relação ao *baseline*. Por outro lado, os pacientes do grupo placebo externo classificados como Q3 e Q4 apresentaram piora clara do escore mNIS+7 em nove e 18 meses em todos os quartis avaliados (Figura 11). Para os subgrupos Q3 e Q4, apesar da leve piora em mNIS+7, os resultados de vutrisirana sódica mantiveram-se melhores que o do grupo placebo externo.

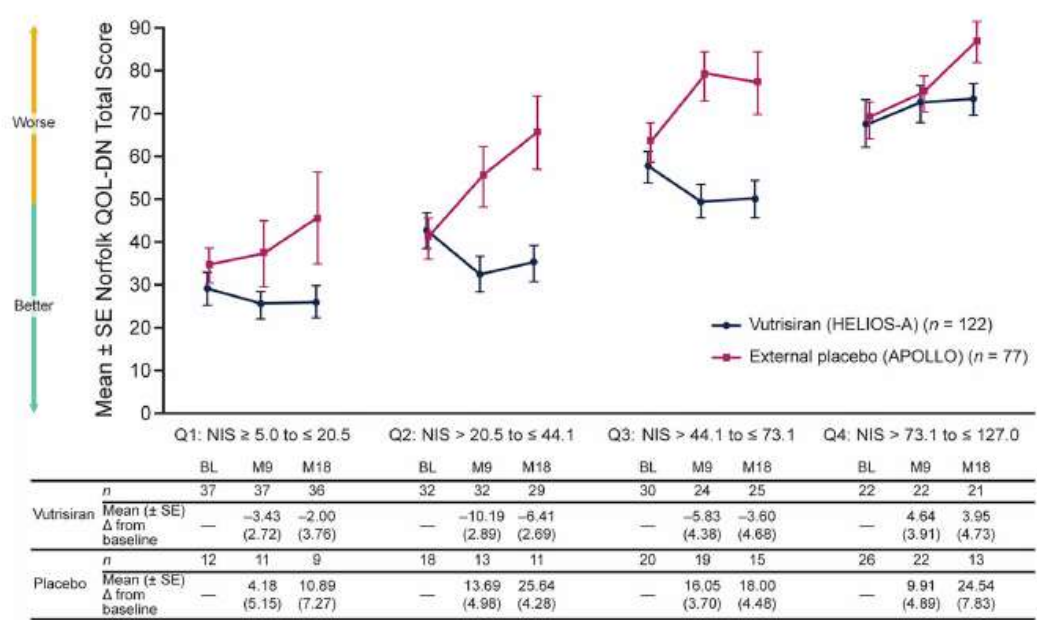
Figura 11. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (103) mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7.

Para Norfolk QOL-DN, o uso de vutrisirana sódica também mostrou maior benefício que o grupo placebo externo em todos os subgrupos de gravidade da doença em nove e 18 meses. No grupo vutrisirana sódica, pacientes de Q1 a Q3 apresentaram melhora nesse desfecho em relação ao *baseline* até o mês 18. Já aqueles do Q4 demonstraram uma pequena piora (aumento de cerca de 4,0) em relação ao *baseline* no mês 18. No grupo placebo externo, o escore Norfolk QOL-DN apresentou deterioração importante em relação ao *baseline* até o mês 18 em todos os quartis (Figura 12).

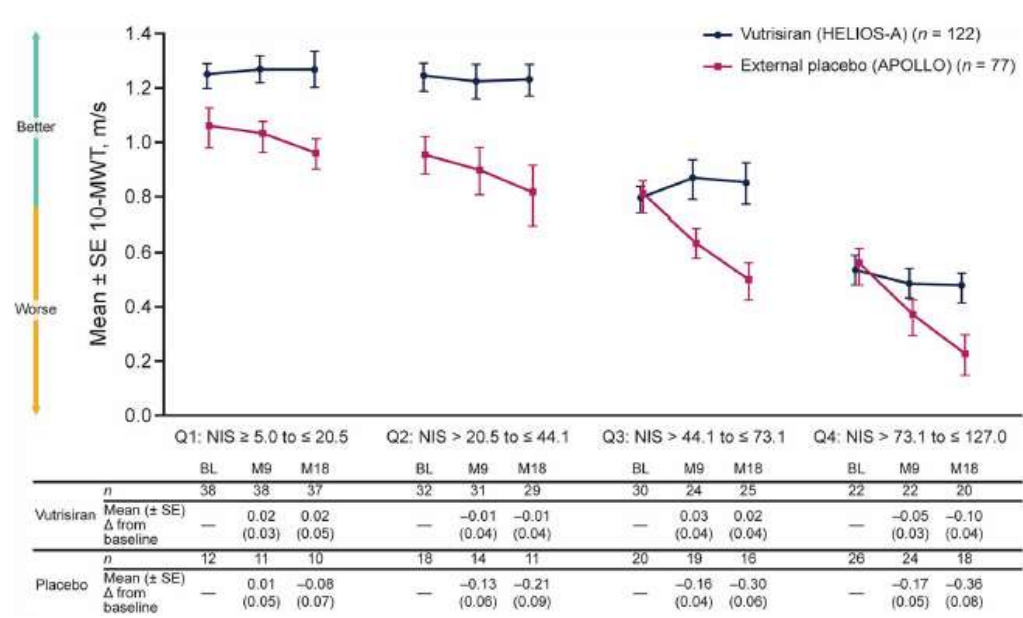
Figura 12. Média de Norfolk QOL-DN por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (103) Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

O benefício de vutrisirana sódica frente ao placebo externo em todos os quartis também foi observado para o desfecho teste de caminhada de dez metros, R-ODS e IMC modificado. No teste de caminhada de dez metros, pacientes tratados com vutrisirana sódica do Q1 ao Q3 apresentaram resultados estáveis em relação ao *baseline* até o mês 18, enquanto Q4 apresentou um modesto declínio no mesmo período. Já o grupo placebo externo apresentou piora substancial do desfecho em todos os quartis (Figura 13).

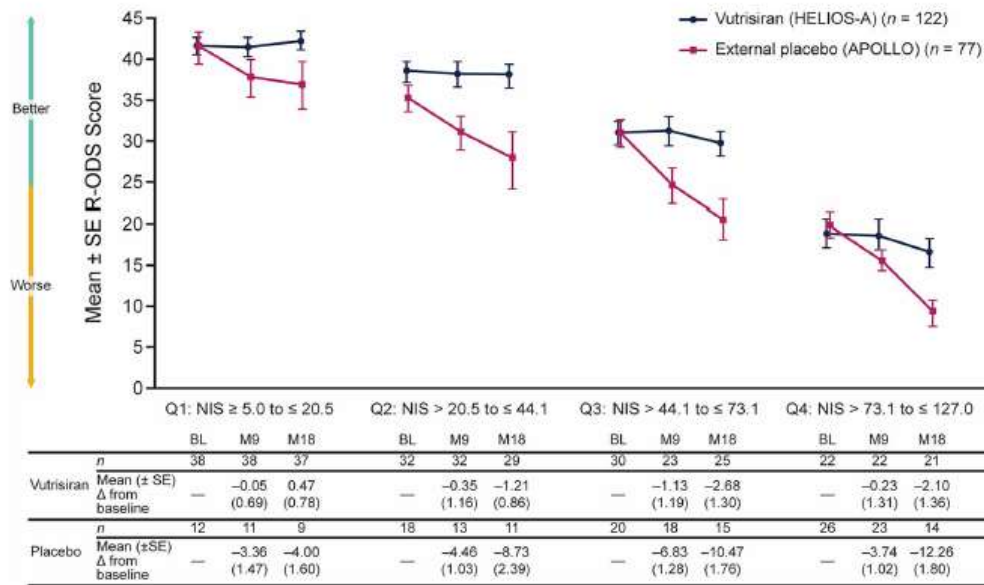
Figura 13. Média de teste de caminhada de dez metros por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (103)

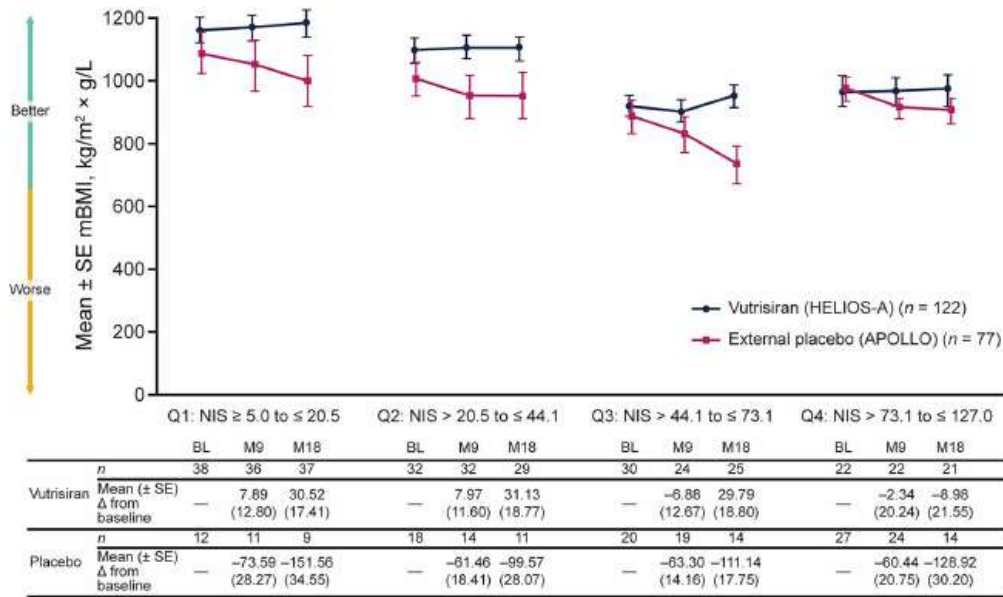
Já para R-ODS, o uso de vutrisirana sódica levou a estabilidade para pacientes de Q1 a Q2, com leve piora em pacientes em Q3 a Q4 em relação ao *baseline* até mês 18. Para IMC modificado, pacientes tratados com vutrisirana sódica em Q1 a Q3 apresentaram melhoras leves no desfecho, enquanto os de Q4 apresentaram piora leve em relação ao *baseline* até mês 18. Para ambos os desfechos, o grupo placebo externo apresentou pioras importantes em relação ao *baseline* até mês 18 (Figura 14; Figura 15).

Figura 14. Média R-ODS por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (103) R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale.

Figura 15. Média IMC modificado por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (103) IMC: índice de massa corporal.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Assim, os autores concluíram que a vutrisirana sódica é capaz de levar a benefícios clínicos independentemente da gravidade da neuropatia no *baseline* do estudo quando comparado ao placebo externo.

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

O objetivo desta análise é realizar uma avaliação econômica em saúde da vutrisirana sódica comparada ao tafamidis no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I, sob a perspectiva do SUS, através da avaliação da relação de custo-utilidade comparativa entre as duas alternativas terapêuticas.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (104) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (105) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I.

6.2.2 Perspectiva

Para o cenário base foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Neste contexto, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Custos indiretos não foram considerados, uma vez que, não se adequam a perspectiva do pagador.

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi a vutrisirana sódica.

Conforme o PCDT de amiloidoses hereditárias, o tratamento medicamentoso recomendado para pacientes com hATTR e polineuropatia em estágio I é o tafamidis 20 mg. (11) Desta forma, este foi o comparador selecionado para a análise.

6.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foi considerado como desfecho secundário o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com a vutrisirana sódica e tafamidis (aquisição e administração), custo de manejo do paciente por estado PND e custos relacionados ao fim da vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia não foram contemplados, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{\text{Custo}_{\text{vutrisirana}} - \text{Custo}_{\text{tafamidis}}}{\text{Efetividade}_{\text{vutrisirana}} - \text{Efetividade}_{\text{tafamidis}}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

6.2.5 Estrutura do modelo

Um modelo de Markov foi desenvolvido como forma de simular a evolução natural da hATTR com polineuropatia em estágio I, sob a perspectiva do SUS.

O modelo acompanha a jornada de um coorte de pacientes através dos diferentes estágios da doença. Os estados de saúde que compõe o modelo foram definidos tendo como base a

classificação PND. A classificação PND é uma escala funcional, composta de seis diferentes categorias, que mensuram os sintomas da polineuropatia, conforme descrito na Tabela 2.

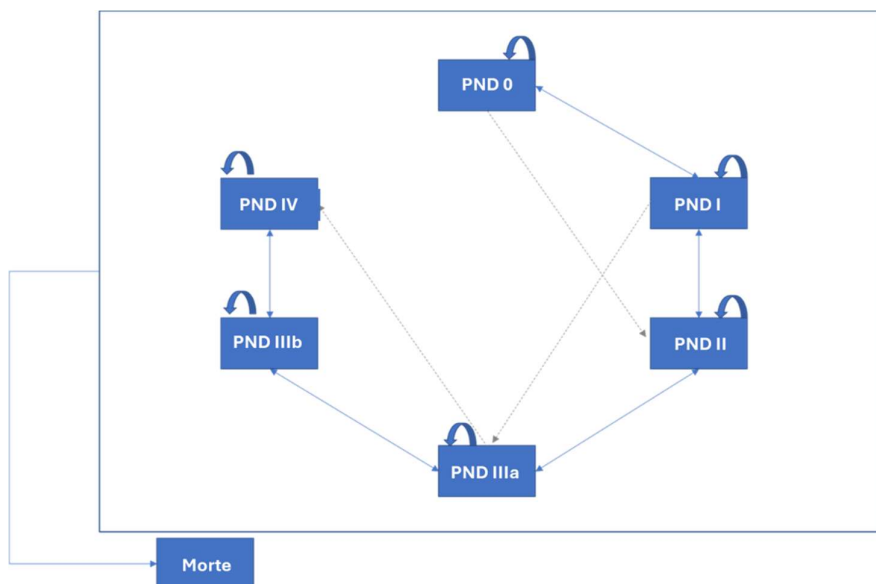
Estudos estabeleceram que variações no NIS e em ferramentas de mensuração de qualidade de vida estão associadas a variações no estado PND (106,107) o que sugere que esta classificação é capaz de capturar as variações sensoriais e em qualidade de vida observadas em ferramentas específicas. Além disso, estudos identificaram uma correlação positiva entre o risco de morte e a degradação na classificação PND (44,108,109), o que reafirma a relevância da definição dos estados de saúde utilizados no modelo econômico com base nesta classificação. Desta forma, a classificação PND foi considerada apropriada para a definição dos estados de saúde que compõe o modelo econômico.

É importante ressaltar que o PCDT de amiloidoses associadas à transtirretina classifica os pacientes de acordo com a classificação de Coutinho (Tabela 2). Esta classificação, assim como a PND, é utilizada para avaliar o nível de comprometimento físico (principalmente na capacidade de deambular) do paciente conforme a evolução da doença. No entanto, é composta de 4 estados, resultando em uma menor granularidade na definição da severidade da doença quando comparada a classificação PND. A maior granularidade permitida pela escala PND permite uma melhor definição do comprometimento físico do paciente, bem como, uma melhor diferenciação da qualidade de vida, do risco de morte e do impacto do custo, conforme a progressão da doença. Por este motivo, optou-se pela utilização da classificação PND em oposição à classificação de Coutinho. Vale ressaltar que ambas as escalas são relacionáveis (Tabela 2).

O efeito do tratamento, para a vutrisirana sódica, foi modelado quantificando-se a probabilidade de evolução, interrupção ou reversão da progressão da doença em relação ao seu estado PND de acordo com o observado no subgrupo de pacientes em estágio I incluídos no estudo HELIOS-A. As transições entre estados de saúde para pacientes tratados com tafamidis basearam-se nos dados de efeito do tratamento da comparação indireta conduzida por Merkel *et al.*, 2023, em pacientes em estágio I, que foi previamente descrita na Seção 5.5, aplicados aos resultados de eficácia da vutrisirana sódica no estudo HELIOS-A e mapeada para variação na classificação PND através de uma função de mapeamento, conforme será descrito nas próximas seções.

A Figura 16 apresenta a representação esquemática do modelo econômico.

Figura 16. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Os pacientes iniciam a simulação distribuídos entre os estados de saúde PND, de acordo com a distribuição inicial de pacientes em PND I e II observada para pacientes em estágio I na linha de base do estudo HELIOS-A. (83) A cada ciclo do modelo, os pacientes podem permanecer no mesmo estado de saúde ou transitar para um estado PND que representa piora ou melhora da doença. Os pacientes podem transitar para o estado de saúde “Morte” em qualquer momento da simulação.

O modelo assume ciclos semestrais (seis meses), justificado como o tempo médio estimado em que o paciente é avaliado pelo seu médico ao longo do tratamento. O modelo considera correção de meio ciclo.

6.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, de acordo com a característica crônica e progressiva da amiloidose hATTR.

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente por até 25 anos. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença. Cabe informar, que em aproximadamente 20 anos de acompanhamento aproximadamente 90% dos pacientes no braço tafamidis já terão migrado para o estado de saúde “Morte”, o que justifica o horizonte temporal escolhido.

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (104)

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

Os parâmetros demográficos utilizados na análise compreendem as características dos pacientes em estágio I incluídos no estudo HELIOS-A (n = 115 pacientes na linha de base), conforme apresentado na Tabela 19.

Tabela 19. Parâmetro demográficos.

Parâmetros	Valores
Idade média inicial	55 anos
% de homens	65,2%
Estado PND*	
PND I	49,6% [= 57/115]
PND II	50,4% [= 58/115]

Fonte: Data-on-file. PND: *polyneuropathy disability score*. * Considerando o subgrupo de pacientes em estágio I da escala de Coutinho incluídos no estudo HELIOS-A (Tabela 2).

Probabilidades de transição - vutrisirana

As probabilidades de transição entre estados de saúde adotadas para vutrisirana sódica foram definidas de acordo com as proporções observadas de pacientes que melhoraram, pioraram ou não apresentaram mudanças nos sintomas da doença de acordo com a classificação PND no estudo HELIOS-A. Apenas pacientes em estágio I na linha de base do estudo HELIOS-A foram considerados para esta análise de forma a obter apenas os dados relevantes para a população de interesse nesta proposta de incorporação.

As probabilidades de transição para o braço vutrisirana sódica foram definidas de acordo com o número de pacientes que, no mês 18 do estudo, melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram seu estado PND, em relação a linha de base. Para este cálculo considerou-se toda a amostra do estudo HELIOS-A, em estágio I da doença no início do estudo e que apresentavam dados sobre a classificação PND no mês 18 de acompanhamento (Tabela 20). (110)

Tabela 20. Proporção de pacientes tratados com vutrisirana sódica que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND.

Transição	Vutrisirana (N=81) n (%)
Melhora	10 (12,3%)
Sem alteração	61 (75,3%)
Piora	10 (12,3%)

Fonte: Data on file.

Os valores apresentados na Tabela 20 foram aplicados uniformemente para todos os estados de saúde do modelo e utilizados para a construção da tabela de transição dos pacientes em tratamento com a vutrisirana sódica. Essa metodologia incorporou as seguintes premissas:

- **A probabilidade de um paciente melhorar/piorar/permanecer estável é a mesma para todos os estados PND, com as seguintes exceções:**
 - **Pacientes em PND 0:** a probabilidade de permanecer em PND 0 é igual a soma da proporção de se manter estável ou melhorar (o paciente não pode ficar melhor do que PND 0);

- **Pacientes em PND IV:** a probabilidade de se manter em PND IV é igual a probabilidade de se manter estável ou piorar (o paciente não pode ficar pior do que o PND IV).
- **Pacientes não podem transitar por mais de um estado PND por ciclo (ex: ir de PND 0 para PND II):**
 - Durante o estudo HELIOS-A apenas um paciente, em 9 meses, piorou o estado PND em mais de um estado. Considerando que o ciclo do modelo é de 6 meses, este tipo de transição é ainda mais raro, o que justifica esta premissa.

Com base no apresentado, a Tabela 21 apresenta a matriz de transição entre estados PND para pacientes tratados com vutrisirana sódica.

Tabela 21. Matriz de transição entre estados PND - Vutrisirana.

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV	Total
PND 0	71	10					81
PND I	10	61	10				81
PND II		10	61	10			81
PND IIIa			10	61	10		81
PND IIIb				10	61	10	81
PND IV					10	71	81

Fonte: elaboração própria.

Para adequação das probabilidades de transição ao ciclo do modelo recorreu-se a equação de Briggs (Equação 2) para a conversão da probabilidade de 18 para 6 meses.

Equação 2. Equação de Briggs.

$$P_{6 \text{ meses}} = 1 - \exp\left(\frac{\ln(1 - p_{18 \text{ meses}})}{18} * 6\right),$$

Fonte: Adaptado de Briggs, 2007. (111)

Onde $P_{6 \text{ meses}}$ e $p_{18 \text{ meses}}$ representam, respectivamente, a probabilidade em 6 e 18 meses.

A Tabela 22 apresenta as probabilidades de transição ajustadas ao ciclo semestral do modelo econômico, calculadas a partir da Equação 2, com base nos dados da matriz de transição da Tabela 21.

Tabela 22. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - Vutrisirana.

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
PND 0	96%	4%				
PND I	4%	91%	4%			
PND II		4%	91%	4%		
PND IIIa			4%	91%	4%	
PND IIIb				4%	91%	4%
PND IV					4%	96%

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Probabilidades de transição - tafamidis

O efeito do tratamento de tafamidis comparado à vutrisirana sódica foi obtido através da comparação indireta realizada por Merkel *et al.*, 2023, (82) discutida na Seção 5.5 deste dossiê.

Uma vez que, os estudos de tafamidis não apresentaram resultados de variação da classificação PND e, como o estudo HELIOS-A coletou dados a respeito da variação do escore NIS-LL na linha de base até o mês 18, este escore foi utilizado como forma de comparar a eficácia da vutrisirana sódica e de tafamidis. A partir deste resultado, uma função de mapeamento foi utilizada para mapear a variação do NIS-LL em alterações na classificação PND.

O estudo de Merkel *et al.*, 2023, (82) foi considerado apropriado para a definição da eficácia dos pacientes tratados com tafamidis, uma vez que, a diferença entre as populações em estágio I nos estudos HELIOS-A e FX-005 não apresenta evidências de influenciar o efeito do tratamento. Desta forma, a análise de comparação indireta apresentada, conduzida pelo método de Bucher, mostra-se apropriada para esta análise, de acordo com as recomendações metodológicas do

NICE para comparações indiretas. Assim, ao se utilizar os dados do estudo mencionado, a análise ganha em robustez, uma vez que, o estudo apresenta dados de comparação indireta entre populações semelhantes e calculados em uma amostra de tamanho relevante. Estas características não poderiam ser atingidas, por exemplo, através de uma *Matched Adjusted Indirect Comparison* (MAIC), dado que, ao se restringir a população dos estudos HELIOS-A e FX-005 aos pacientes em estágio I e ajustá-las as principais características de ambos os estudos, a amostra resultante seria muito pequena e os resultados da comparação indireta sujeitos a enorme variabilidade.

Assim, a Tabela 23 apresenta o resultado da comparação indireta entre vutrisirana sódica e tafamidis de acordo com a diferença média no escore NIS-LL.

Tabela 23. Efeito do tratamento entre vutrisirana sódica e tafamidis no escore NIS-LL.

Vutrisirana vs...	Diferença média (IC 95%)
Tafamidis	-5,3 (-9,4; -1,2)

Fonte: Merkel, 2023. (82) IC: intervalo de confiança.

Mapeamento entre NIS-LL e classificação PND

Uma estratégia de mapeamento entre a variação no escore NIS-LL e as mudanças na classificação PND foi desenvolvida com base nos dados do estudo APOLLO DB. A estratégia utilizada nesse método permite a estimação de uma matriz de transições de PND para um determinado intervalo, a partir da variação do escore NIS-LL no mesmo período. Essa relação fundamenta-se na forte correlação entre os escores de PND e NIS-LL, demonstrada por Adams et al., 2015. (112)

A relação foi estimada utilizando dados individuais do paciente obtidos do estudo APOLLO DB por meio de uma análise de regressão, tendo o delta do NIS-LL como variável explicativa e um desfecho tricotômico de transição no escore de PND (melhora/estabilidade/progressão). Este desenho representa uma simplificação necessária, uma vez que não havia transições suficientes no estudo APOLLO DB para estimar cada uma das 36 possíveis transições (6x6, correspondentes a todas as permutações entre categorias de PND) como desfechos distintos.

Os parâmetros da análise de regressão são apresentados na Tabela 24. A equação utilizada para o mapeamento é apresentada na Equação 3, sendo utilizada para determinar a probabilidade de manter-se estável ou de melhora na classificação PND do paciente. A probabilidade de piora é calculada pelo complementar da soma de ambas as probabilidades.

Equação 3. Relação de mapeamento NIS-LL vs. classificação PND.

$$\text{Probabilidade}(x) = \frac{\exp(\text{intercept} + \Delta\text{NIS} - \text{LL} * \text{CHG})}{1 + \exp(\text{intercept} + \Delta\text{NIS} - \text{LL} * \text{CHG})}$$

Intercept: 1: melhora do PND; 2: PND estável e *CHG*: coeficiente aplicado à variação do NIS-LL entre a linha de base o mês 18 de acompanhamento.

Tabela 24. Parâmetros da regressão que relaciona probabilidade de transição na classificação PND e variação do escore NIS-LL

Parâmetro	Categoria	Graus de liberdade	Estatística	Erro padrão	Qui-quadrado de Wald	P-valor
Intercept	1 (melhora)	1	-2,6887	0,3133	73,6573	<,0001
Intercept	2 (estável)	1	1,3929	0,2063	45,5881	<,0001
CHG		1	-0,1074	0,018	35,5623	<,0001

Fonte: Elaboração própria. CHG: coeficiente para a variação do NIS-LL entre a linha de base e o mês 18.

O uso da função de mapeamento representa uma simplificação, dadas algumas limitações inerentes ao método:

- A relação não permite a estimação das probabilidades de transição em função do escore atual de PND; a probabilidade de um determinado paciente apresentar progressão ou melhora em seu escore de PND, conforme estimada pela relação, é apenas função da variação no NIS-LL e não do escore atual de PND;
- A relação foi estimada em nível de paciente, mas, na simulação do modelo, é aplicada em nível populacional.

De modo geral, a relação subestima a magnitude das transições no PND (isto é, pacientes que transitam por mais de um estado de saúde de PND em um único ciclo) e, de forma inversa,

superestima a probabilidade de permanência no mesmo estado de PND de um ciclo para o seguinte. Entretanto, essas limitações são improváveis de introduzir viés, uma vez que ambas as limitações mencionadas têm caráter conservador em relação aos resultados da análise.

Probabilidades de transição entre estados de saúde

A variação do NIS-LL em relação ao basal (vs. mês 18) no braço tafamidis foi calculada a partir da variação média do NIS-LL em relação ao basal no braço vutrisirana (0,60) adicionada à variação média entre vutrisirana e tafamidis (5,3) observada em Merkel *et al.*, 2023, (82) resultando, assim, em uma variação estimada do NIS-LL em relação ao basal (vs. mês 18) no braço tafamidis de 5,90.

Ao aplicar a variação média do NIS-LL de tafamidis em relação a vutrisirana na Equação 3 pode-se estimar as probabilidades de melhora, piora ou de estabilidade da classificação PND do paciente, conforme apresentado na Tabela 25.

Tabela 25. Proporção de pacientes tratados com tafamidis que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram sua classificação PND.

Transição	Tafamidis (N=65) N estimado* (%)
Melhora	2,3 (3,5%)
Sem alteração	42,0 (64,6%)
Piora	20,7 (31,9%)

Fonte: elaboração própria. * Assumindo o total de 65 pacientes em tratamento com tafamidis (número de pacientes tratados com o medicamento no estudo FX-005).

Os valores apresentados na Tabela 25 foram aplicados uniformemente para todos os estados de saúde do modelo e utilizados para a construção da tabela de transição dos pacientes em tratamento com tafamidis, conforme a Tabela 26

Tabela 26. Matriz de transição entre estados PND - tafamidis.

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV	Total
PND 0	44,3	20,7	-				65
PND I	2,3	42,0	20,7				65
PND II		2,3	42,0	20,7			65
PND IIIa			2,3	42,0	20,7		65
PND IIIb				2,3	42,0	20,7	65
PND IV					2,3	62,7	65

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Para adequação das probabilidades de transição ao ciclo do modelo recorreu-se a Equação 2 para a conversão da probabilidade de 18 para 6 meses. Assim, Tabela 27 apresenta a matriz de probabilidade parar pacientes em tafamidis.

Tabela 27. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - tafamidis.

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
PND 0	88%	12%	-			
PND I	1%	87%	12%			
PND II		1%	87%	12%		
PND IIIa			1%	87%	12%	11%
PND IIIb				1%	87%	12%
PND IV					1%	99%

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Tempo em tratamento - vutrisirana

A curva de tempo em tratamento para pacientes tratados com vutrisirana sódica foi parametrizada através de funções de sobrevivência com base em dados em nível de paciente do

estudo HELIOS-A. Foram consideradas as seguintes funções de sobrevivência: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística e gamma.

A adequação das funções parametrizadas aos dados foi avaliada através da estatística *Akaike Information Criteria* (AIC), onde quanto menor o valor da AIC, melhor o ajuste da função aos dados.

A Tabela 28 apresenta os valores da estatística AIC.

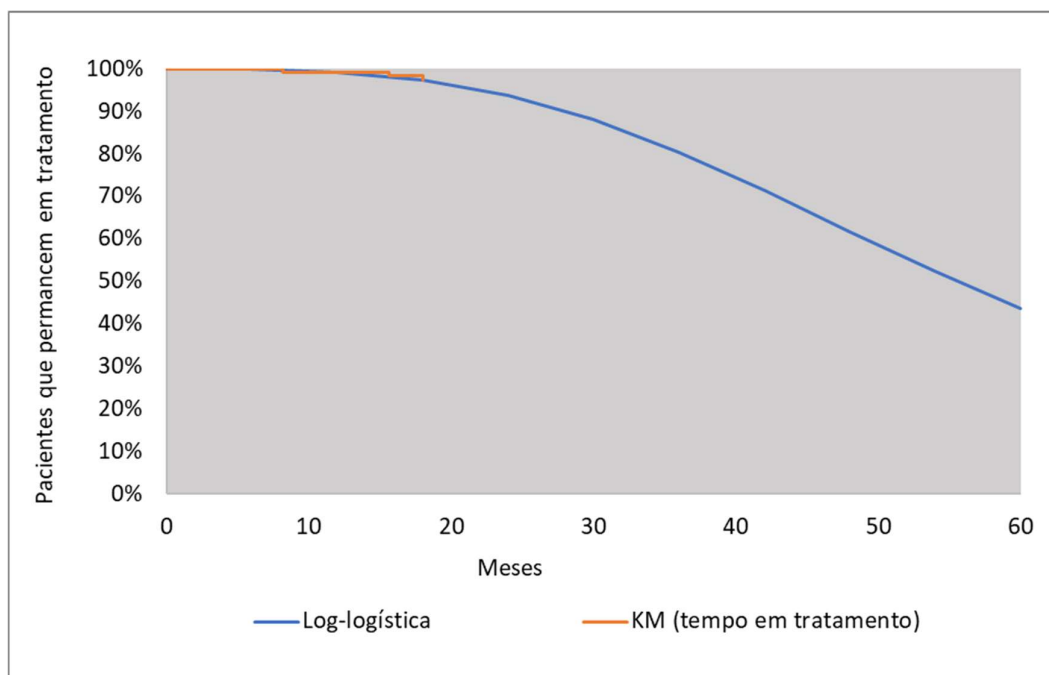
Tabela 28. Critério AIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com vutrisirana sódica.

Função de sobrevivência	AIC
Exponencial	31,97
Weibull	31,04
Log-logística	31,05
Log-normal	31,16
Gompertz	49,50
Gamma	33,03

Fonte: elaboração própria. AIC: *Akaike Information Criteria*.

Conforme a Tabela 28, a função de Weibull apresentou o menor valor de AIC. No entanto, apresentou um comportamento não considerado plausível na prática clínica (todos os pacientes abandonariam o tratamento com vutrisirana sódica após 10 anos). Desta forma, após inspeção visual, adotou-se a função log-logística para modelar o tempo em tratamento de pacientes tratados com vutrisirana sódica por apresentar o segundo menor valor AIC, bem como, um comportamento considerado plausível em mundo real (Figura 17). É importante ressaltar que esta é uma escolha conservadora, pois apresenta a tendência de aumentar o custo de tratamento com vutrisirana sódica ao longo do horizonte temporal.

Figura 17. Curva de Kaplan-Meier e extrapolação através da função log-logística.



Fonte: Elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Tempo em tratamento - tafamidis

O estudo de Merlini *et al.*, 2020 apresenta resultados do estudo de extensão aberta de 10 anos em andamento com tafamidis em amiloidose por hATTR. Este estudo incluiu pacientes que haviam concluído o estudo FX-005 e a extensão aberta de 12 meses FX-006. De acordo com o estudo, 3 de 38 pacientes (7,9%) descontinuaram o tratamento durante o acompanhamento de até 8,5 anos. (113) Assim, para se estimar a curva de tempo em tratamento com tafamidis, utilizou-se uma distribuição exponencial com ponto fixo em 7,9% aos 8,5 anos. Assim, o tempo em tratamento para pacientes tratados com tafamidis foi definido pela Equação 4.

Equação 4. Tempo em tratamento com tafamidis.

$$\text{Pacientes em tratamento}(t) = \exp(-r * t)$$

$r = -\ln(1-3/38)/(8,5*12)$; t = tempo desde o início do tratamento (em meses).

Mortalidade

Pacientes com hATTR com polineuropatia apresentam elevada taxa de mortalidade quando comparados a população geral. Entende-se que há uma correlação positiva entre taxa de mortalidade e gravidade da neuropatia. (44,108,109)

Para capturar o efeito do estado PND na mortalidade, taxas apropriadas de mortalidade, por estado PND, foram modeladas tendo como referência o estado PND I, onde há menor nível de comprometimento das capacidades físicas do paciente. Para a determinação das taxas de mortalidade em pacientes com maior nível de comprometimento (PND II ao PND IV) um HR foi aplicado ao valor de referência.

A mortalidade por estado PND foi calculada com dados agregados, em nível de paciente, dos estudos HELIOS-A, APOLLO DB, patisirana Global OLE e patisirana fase 2 OLE (*data on-file*). A agregação dos dados destes estudos proporcionou um tempo de seguimento de três anos e uma amostra de 388 pacientes.

Para o cálculo da mortalidade por estado PND, utilizando os dados mencionados, recorreu-se a um modelo de Cox multivariado, tendo o PND I como grupo referência. O estado PND foi incluído como uma variável dependente de tempo, assim, foi possível calcular a taxa de mortalidade com base no estado atual do paciente e não em relação ao seu PND na linha de base.

Neste modelo, a mortalidade de pacientes em PND 0 e I é definida de acordo com a mortalidade geral da população brasileira, conforme a tábua de mortalidade do IBGE. (114) Estados de saúde com maior incapacidade tem a taxa de mortalidade calculada com base na aplicação do HR à taxa de mortalidade do grupo referência (Tabela 29). Cabe ressaltar que a mortalidade da população geral brasileira serve como limite inferior para a taxa de mortalidade dos pacientes do modelo, ou seja, os pacientes modelados não podem ter uma taxa de mortalidade inferior à da população geral.

Tabela 29. Mortalidade por estado PND.

Comparação	HR
HR PND 0-I vs. população geral brasileira	1,00 (Referência)
PND II vs. PND 0-I	1,57
PND IIIa vs. PND 0-I	2,82
PND IIIb vs. PND 0-I	3,08
PND IV vs. PND 0-I	13,26

Fonte: elaboração própria. HR: *hazard ratio*; PND: *polyneuropathy disability score*.

Eventos adversos

De acordo com os estudos HELIOS-A, não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao tratamento que ocorreram em mais de 2% dos pacientes tratados com vutrisirana sódica. Desta forma, a ocorrência de eventos adversos não foi considerada no modelo.

6.2.9 Parâmetros de utility

Os valores médios de *utility* por estado PND foram estimados através do instrumento *EuroQoL 5-Dimensions* (EQ-5D) coletados durante todos os pontos de tempo e braços de tratamento dos estudos HELIOS-A, APOLLO DB e APOLO OLE. Esta estratégia tem por objetivo aumentar o número de observações utilizadas e, por consequência, aumentar a robustez dos dados de *utility* que parametrizam o modelo econômico.

Os questionários EQ-5D-5 *levels* coletados nos estudos foram mapeados para o EQ-5D-3 *levels* para estimar os valores de *utility* através do algoritmo de Van Hout. (115)

Os valores estimados foram aplicados por estado de saúde ao longo de todo o horizonte de tempo, sem diferença por braço de tratamento. É importante ressaltar que os valores de *utility* tem como teto os valores de *utility* da população geral brasileira, ou seja, pacientes com hATTR com polineuropatia não podem ter qualidade de vida superior à da população geral. (116)

A Tabela 30 apresenta os valores de *utility* por estado de saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Tabela 30. Utility por estado PND.

Estado de saúde	Número de observações	Utility Média (Erro padrão)
PND 0	7	0,8356 (0,0589)
PND I	405	0,7275 (0,0087)
PND II	434	0,5888 (0,0106)
PND IIIa	302	0,4708 (0,0138)
PND IIIb	297	0,2935 (0,0160)
PND IV	66	-0,0153 (0,0295)

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Perda de utilidade por disautonomia

O uso do instrumento EQ-5D, utilizado no estudo HELIOS-A, pode subestimar o impacto dos sintomas autonômicos na qualidade de vida dos pacientes, em especial, em relação às disfunções relacionadas ao sistema gastrointestinal, devido a suas limitações funcionais. (117) Relatos de pacientes ilustram essa limitação, como por exemplo, o fato de os pacientes relatarem hipotensão, sudorese excessiva e dificuldades com o sono por terem de se levantar diversas vezes durante a noite por conta do movimento intestinal irregular. (117)

Neste contexto, a vutrisirana sódica demonstrou melhora significativa em vários parâmetros associados a disfunções autonômicas, que não puderam ser capturadas adequadamente através do instrumento EQ-5D e pelo estado PND, incluindo o índice de massa corpórea e medidas de ortostasia. (83,117) Já o tratamento com tafamidis não demonstrou evidências de melhoria nas funções autonômicas. Portanto, os valores de perda de utilidade por disautonomia são aplicados exclusivamente aos pacientes no braço tafamidis para considerar as restrições em qualidade de vida associadas à disfunção autonômica.

Uma vez que não existem valores de perda de utilidade para pacientes com hATTR com disfunção autonômica, utilizou-se os valores de perda de utilidade aplicados a complicações no sistema digestivo como *proxy* para disfunção autonômica.

- PND II: redução de 0,0727 (ICD-9 564);
- PND IIIa, PND IIIb e PND IV: redução de 0,1243 (ICD-9 564 e ICD-9 569).

Estes valores foram retirados do catálogo de valores de *utility* para condições crônicas do Reino Unido e utilizados na submissão da patisirana ao NICE. (117,118)

6.2.10 Parâmetros de custo

Custo de aquisição e administração de vutrisirana sódica

Para o custo de aquisição da vutrisirana sódica tomou-se como base o preço máximo de venda ao governo (PMVG) livre de impostos. Esta escolha se dá pelo fato de que a proponente se compromete a firmar contrato de fornecimento do medicamento ao Ministério da Saúde por meio de importação direta, eximindo, assim, a incidência de ICMS e PIS/COFINS. Além disso, a proponente ofertará um desconto significativo de 73,78% sobre o preço lista mencionado. Considera-se que com estas medidas o impacto financeiro da incorporação do medicamento ao SUS é reduzido e possibilita o acesso dos pacientes a uma tecnologia inovadora e comprovadamente mais eficaz que o padrão-ouro atualmente oferecido pelo SUS.

A Tabela 31 apresenta o preço proposto para incorporação da vutrisirana sódica ao SUS.

Tabela 31. Preço proposto para a incorporação.

Cenário	Preço base*	Desconto	Preço final
Preço proposto para incorporação	R\$ 453.791,41	73,78%	R\$ 118.984,11

Fonte: elaboração própria. * PMVG livre de impostos.

A posologia utilizada para o cálculo do custo de tratamento com vutrisirana sódica baseou-se na bula do medicamento:

- 25 mg por injeção subcutânea uma vez a cada 3 meses (trimestral). (18)

A Tabela 32 apresenta o custo por ciclo do modelo (6 meses).

Tabela 32. Custo de tratamento por paciente por ciclo do modelo (custo semestral) - vutrisirana.

Preço proposto para incorporação	Doses por ciclo*	Custo por ciclo*
R\$ 118.984,11	2	R\$ 237.968,22

Fonte: elaboração própria. * De acordo com o ciclo do modelo (6 meses).

O custo da administração subcutânea foi definido em R\$ 11,59 por aplicação e está detalhado no ANEXO 8.

Custo de aquisição e administração de tafamidis

Tafamidis encontra-se atualmente incorporado ao SUS para o tratamento da polineuropatia em pacientes com amiloidose hATTR. De acordo com o PCDT mais recente para o tratamento de pacientes com amiloidoses associadas à transtirretina, o uso de tafamidis 20 mg é recomendado para pacientes com polineuropatia em estágio I e não submetidos ao transplante hepático. Desta forma, localizou-se o contrato mais recente firmado entre a Pfizer Brasil Ltda. e o Ministério da Saúde para aquisição do medicamento. No documento, com última compra prevista no contrato para março de 2026, o preço unitário do medicamento é definido em R\$ 511,48 por cápsula de 20 mg.

A posologia utilizada para o cálculo do custo de tratamento com tafamidis baseou-se na bula do medicamento:

- 1 cápsula de 20 mg uma vez ao dia. (74)

A Tabela 33 apresenta o custo por ciclo do modelo (6 meses).

Tabela 33. Custo de tratamento por paciente por ciclo do modelo (custo semestral) - tafamidis.

Preço unitário	Doses por ciclo*	Custo por ciclo*
R\$ 511,48	182,63 (6 meses)	R\$ 93.409,04

Fonte: elaboração própria. * De acordo com o ciclo do modelo (6 meses).

Por tratar-se de medicação de uso oral, o custo de administração não foi aplicado.

Custo de manejo da doença por estado PND

O padrão de uso de recursos utilizado para definir os custos específicos por estado PND foram elaborados a partir de um painel Delphi.

O painel consistiu em uma pesquisa com sete especialistas clínicos que identificaram 76 recursos necessários para o tratamento da polineuropatia em pacientes com amiloidose hATTR. Os especialistas também determinaram as taxas de uso de cada recursos em pacientes em estado PND I, II, IIIa, IIIb e IV. Os recursos são referentes ao manejo dos sintomas da polineuropatia, eventos gastrointestinais, disfunção da bexiga, problemas oculares, assim como, cuidados primários e *homecare*. O detalhamento do padrão de uso de recursos definido no painel Delphi pode ser visto no ANEXO 9.

Os recursos utilizados foram precificados considerando as seguintes fontes públicas de dados:

- **Medicamentos:** os custos de medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde, em fevereiro/2024, considerando o preço mediano de cada item em um período de 18 meses; (119)
- **Procedimentos diagnósticos:** os custos de procedimentos diagnósticos consideraram os valores de reembolso da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais (SIGTAP), do SUS, considerando a vigência de agosto/2025; (120)
- **Procedimentos clínicos ambulatoriais:** os custos de procedimentos diagnósticos consideraram os valores de reembolso da tabela SIGTAP, considerando a vigência de agosto/2025; (120)
- **Procedimentos clínicos/cirúrgicos que requerem internação:** os custos foram obtidos através do valor médio de internação, por procedimento, obtido através da plataforma Tabnet, considerando o ano de 2023. (121)

A Tabela 34 apresenta os custos agregados, para o manejo dos pacientes, por estado PND.

Tabela 34. Custo do manejo de pacientes por estado PND (custo semestral).

Estado PND	Custo de manejo (semestral)
PND 0	R\$ 0,00
PND I	R\$ 1.204,00
PND II	R\$ 2.881,33
PND IIIa	R\$ 3.640,51
PND IIIb	R\$ 3.920,48
PND IV	R\$ 5.699,66

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Custo com Órteses, Próteses e Materiais Especiais

Assim, como para o manejo da doença por estado PND, os especialistas que participaram do painel Delphi definiram os materiais de auxílio à locomoção necessários para os pacientes. Porém, ao contrário do custo de manejo da doença, aplicado a cada ciclo do modelo, os custos com materiais de auxílio à locomoção são aplicados apenas uma vez, no momento da progressão da doença.

A quantificação desses recursos foi realizada através do valor de reembolso dos materiais, conforme a tabela SIGTAP. O detalhamento do uso destes recursos pode ser visto no ANEXO 9.

A Tabela 35 apresenta os custos agregados com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.

Tabela 35. Custo com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.

Estado PND	Custo aplicado na progressão
PND 0	R\$ 0,00
PND I	R\$ 0,00
PND II	R\$ 175,29

PND IIIa	R\$ 956,39
PND IIIb	R\$ 2.417,42
PND IV	R\$ 7.267,98

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*.

Custo de fim da vida

O custo de fim da vida, no valor de R\$ 4.602,19, foi definido de acordo com o valor médio, no ano de 2023, para o procedimento 03.03.13.002-4 ATENDIMENTO A PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS. (120)

6.2.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se os intervalos adequados para cada um dos parâmetros da análise extraídos da literatura.

A determinação dos intervalos de variação foi definida da seguinte forma: havendo disponíveis os intervalos de confiança para cada parâmetro, estes foram utilizados. Caso contrário, havendo o erro padrão disponível, o intervalo foi calculado pela multiplicação do erro padrão por 1,96 (estatística Z para um teste de hipótese bicaudal com nível de significância de 5%). Caso nenhum dos dados esteja disponível, o erro padrão foi calculado assumindo 10% do valor do cenário base e o intervalo foi calculado como previamente descrito.

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no ANEXO 10.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 10.

6.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 36 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 36. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Vutrisirana • Comparador: tafamidis
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de Markov
Horizonte temporal	25 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir dos estudos HELIOS-A e Merkel <i>et al.</i> , 2023 (82,83)
Estimativa dos custos	Preço da vutrisirana sódica: R\$ 118.984,11, considerando aquisição via importação direta e desconto sobre o PMVG livre de impostos de 73,78% Manejo da doença (por PND): uso de recursos definido em um painel Delphi. Precificação com base em fontes públicas nacionais
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability*.

6.4 Resultados

6.4.1 Cenário base

O resultado apresentado no cenário base considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 118.984,11 por seringa preenchida de 50 mg/mL x 0,5 mL (PMVG sem impostos com 73,78% de desconto).

Os resultados estão apresentados na Tabela 37.

Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Vutrisirana	Tafamidis	Incremental
Custo total	R\$ 2.174.020	R\$ 1.641.349	R\$ 532.672
AVAQs	7,68	3,24	4,44
AVs	12,01	9,13	2,88
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 119.878
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 184.777

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 119 mil e R\$ 184 mil, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com vutrisirana sódica foi de aproximadamente 3 anos. Já o ganho em sobrevida vivida com qualidade foi de aproximadamente 4,5 anos(118).

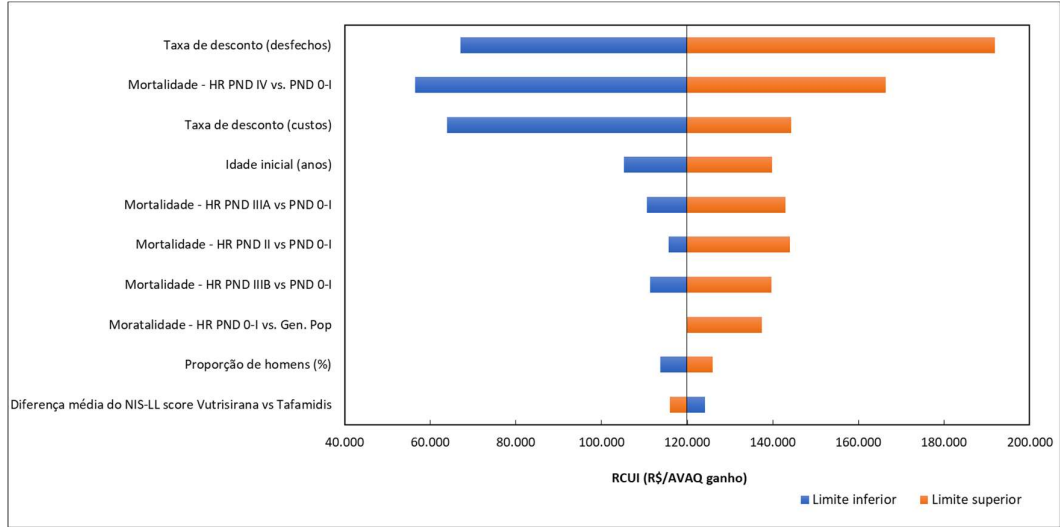
De acordo com o documento intitulado *“O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS”*, publicado em 2022, o limiar de custo-efetividade alternativo (equivalente a três vezes o valor de referência – R\$ 120 mil) será utilizado, entre outros casos, para doenças raras (aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos), caso da hATTR com polineuropatia. (122)

Cabe ainda lembrar que na recomendação favorável a incorporação de tafamidis para cardiomiopatia amiloide associada a transtirretina, um dos fatores que levaram a recomendação positiva do medicamento foi a proximidade (ainda que acima) do limiar de custo-efetividade de R\$ 120 mil por AVAQ ganho atingido pelo medicamento. (123) Assim, considerando os resultados expostos na Tabela 37 pode se afirmar que a vutrisirana sódica é uma tecnologia custo-efetiva para o SUS.

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada para o cenário base da análise. A Figura 18. Apresenta o intervalo de variação da RCUI, no eixo x, e os parâmetros de maior impacto no resultado da análise no eixo y. A linha vertical no centro do gráfico representa a RCUI no caso base.

Figura 18. Diagrama de tornado.



Fonte: Elaboração própria. HR: *hazard ratio*; PND: *polyneuropathy disability*; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Os parâmetros de maior impacto na análise foram a taxa de desconto (aplicada a custos e desfechos) e o HR da mortalidade de pacientes em PND IV vs. em PND-0-1. Os demais parâmetros apresentaram impacto limitado quanto ao resultado final da análise.

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

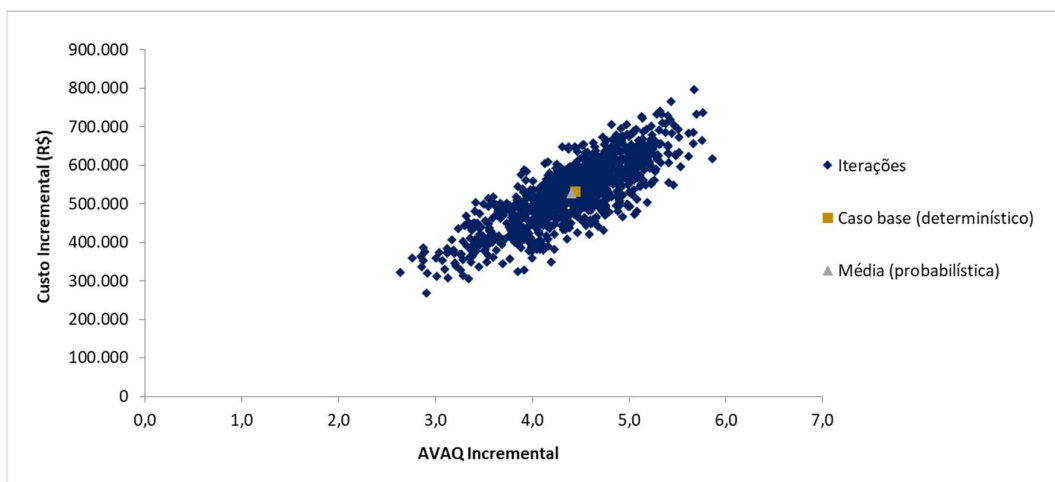
O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 19, onde o eixo x apresenta os AVAQS ganhos e, o eixo y, o custo incremental da comparação de vutrisirana vs. tafamidis.

Todas as iterações localizaram-se no quadrante I (100%), onde há maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes embasam os achados da análise determinística, onde a vutrisirana foi custo-efetiva quando comparada ao tafamidis, com um RCUI inferior ao limite de três vezes o limiar de referência recomendado pela CONITEC para doenças raras (R\$ 120 mil).

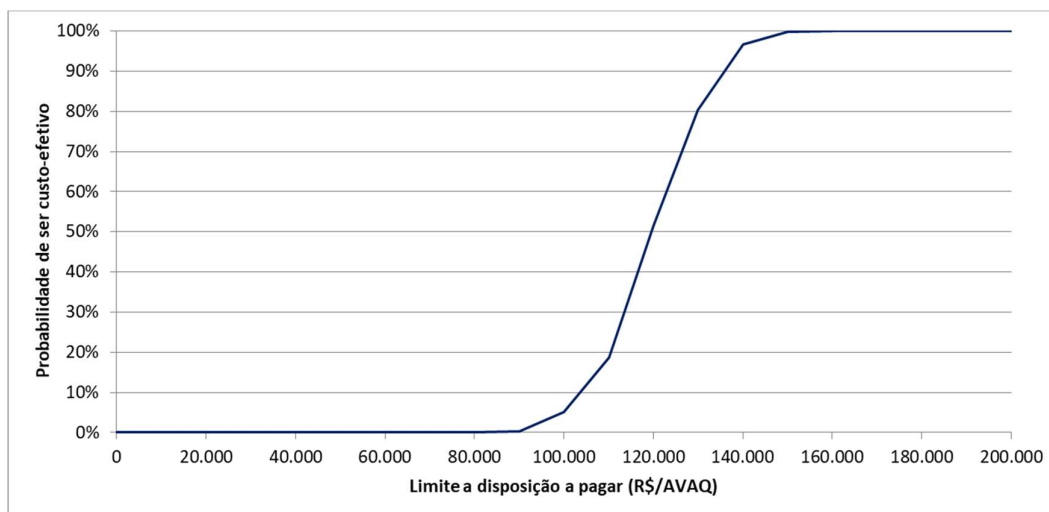
Já a curva de aceitabilidade, da Figura 20, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. A análise estimou que para um limiar de custo-efetividade de aproximadamente R\$ 120 mil, mais de 50% das iterações foram consideradas custo-efetivas.

Figura 19. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Figura 20. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

7. Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de estimar o impacto financeiro da incorporação da vutrisirana sódica, no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I, ao SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (124)

7.2 Métodos

7.2.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

7.2.2 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi a vutrisirana sódica. O comparador adotado foi o tafamidis por tratar-se do padrão-ouro para o tratamento de pacientes com hATTR em estágio I no SUS.

7.2.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (124)

7.2.4 Definição de população de interesse

Uma vez que tafamidis 20 mg encontra-se atualmente incorporado ao SUS, a definição da população elegível se deu por meio do método de demanda aferida. Para isso recorreu-se a base dados do DATASUS.

A estimativa da população elegível ao tratamento com vutrisirana sódica considerou os registros de pacientes em uso de tafamidis 20 mg (código SIGTAP 06.04.54.006-0; Figura 21), medicamento atualmente disponibilizado no SUS, sendo, este, o padrão-ouro para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I, e comparador escolhido para esta análise de impacto orçamentário.

Em julho de 2025, último ponto temporal disponível à época da elaboração desta análise, foram identificados 985 pacientes ativos em tratamento com tafamidis 20 mg. Observou-se que, ao longo do mesmo ano, o número de pacientes ativos aumentou, em média, 22 pacientes por mês, indicando uma tendência de incremento constante no número de indivíduos tratados. Com base nessa variação média mensal, estimou-se a inclusão de 132 novos pacientes (22 pacientes ao mês multiplicado por 6 meses restantes) até o final de 2025, resultando em um total projetado de 1.117 pacientes ativos em 2026.

A partir deste ponto de partida, foi aplicada uma taxa de crescimento anual decrescente de 20%, 17%, 15% e 13% para os anos subsequentes (2027 a 2030), de forma a refletir a saturação progressiva do diagnóstico e tratamento de uma doença rara, cuja prevalência tende a atingir um *plateau* à medida que o sistema de saúde incorpora e estabiliza a cobertura dos pacientes. Assim, projetaram-se 1.340 pacientes em 2027, 1.568 em 2028, 1.804 em 2029 e 2.020 em 2030 (Tabela 38).

A utilização de taxas de crescimento decrescentes, em substituição à projeção linear com base no crescimento populacional brasileiro, usualmente utilizada, justifica-se por representar de maneira mais realista a evolução esperada de uma condição rara, prevenindo que a população elegível seja superestimada.

Figura 21. Tabela SIGTAP – Procedimento 06.04.54.006-0 Tafamidis 20 mg.

Procedimento: 0604540060 - TAFAMIDIS 20 MG CÁPSULA							
Grupo: 06 - Medicamentos Sub-Grupo: 04 - Componente especializado da assistência farmacêutica Forma de Organização: 54 - Outros medicamentos do sistema nervoso							
Complexidade: Alta Complexidade Tipo de Financiamento: Assistência Farmacêutica Sub-Tipo de Financiamento: Sexo: Ambos Média de Permanência: Quantidade Máxima: 31 Idade Mínima: 18 anos Idade Máxima: 130 anos Pontos: 0							
Valores <table border="0"> <tr> <td>Serviço Ambulatorial: R\$ 0,00</td> <td>Serviço Hospitalar: R\$ 0,00</td> </tr> <tr> <td>Total Ambulatorial: R\$ 0,00</td> <td>Serviço Profissional: R\$ 0,00</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total Hospitalar: R\$ 0,00</td> </tr> </table>		Serviço Ambulatorial: R\$ 0,00	Serviço Hospitalar: R\$ 0,00	Total Ambulatorial: R\$ 0,00	Serviço Profissional: R\$ 0,00		Total Hospitalar: R\$ 0,00
Serviço Ambulatorial: R\$ 0,00	Serviço Hospitalar: R\$ 0,00						
Total Ambulatorial: R\$ 0,00	Serviço Profissional: R\$ 0,00						
	Total Hospitalar: R\$ 0,00						
Modalidade Instrumento de Registro Atributo Complementar CID Principal CID Secundário CBO Especialidade do Leito Habilitação Incremento Serviço-Classificação Origem Origem SIA/SIH							
Modalidade							
Código	Nome						
01	Ambulatorial						

Fonte: elaboração própria. (120)

Tabela 38. Pacientes únicos em tratamento com tafamidis 20 mg no SUS.

	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes únicos	1.117*	1.340	1.568	1.804	2.038
Taxa de crescimento anual	---	20%	17%	15%	13%

Fonte: elaboração própria. * Estimado a partir do DATASUS tendo como base o número de pacientes ativos em julho de 2025.

Desta forma, a população elegível ao tratamento com vutrisirana sódica no primeiro ano após a incorporação do medicamento seria de 1.117 pacientes, chegando a 2.038 pacientes no quinto ano após a incorporação.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

7.2.5 Participação de mercado

Para definição da participação de mercado da vutrisirana sódica no SUS foi proposto um cenário de incorporação gradual do medicamento atingindo 14% do mercado no primeiro ano após a incorporação com subsequente evolução gradual até atingir 33% do mercado no quinto ano (Tabela 39). O cenário proposto considera que, tanto pacientes novos (iniciando tratamento), quanto pacientes já em tratamento poderiam migrar para a vutrisirana sódica ao longo deste período.

O racional para definição dos valores propostos considera uma adoção inicial lenta do medicamento, dado que o tafamidis 20 mg já se encontra estabelecido no mercado, conforme seu longo histórico de dispensação no SUS e baixa taxa de descontinuação. Assim, o ganho de mercado seria lento e gradual, atingindo 33% do mercado no quinto ano após a incorporação. Dada a sensibilidade destes valores, cenários de difusão mais rápida e mais lenta foram testados em análise de sensibilidade.

Tabela 39. Projeção de participação de mercado da vutrisirana sódica pós incorporação.

	2026	2027	2028	2029	2030
Vutrisirana	14%	20%	25%	29%	33%
Tafamidis	86%	80%	75%	71%	67%

Fonte: elaboração própria.

7.2.6 Custos

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário foram extraídos do modelo de custo-efetividade, sem desconto a valor presente. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 6.2.10.

A Tabela 40 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador. É importante ressaltar que estes custos incluem, tanto o tratamento medicamentoso, como o custo de manejo dos pacientes por estado PND. Além disso, a descontinuação do tratamento e

a morte são incorporadas aos custos, o que justifica a redução gradual dos valores observados na Tabela 40, conforme se passam os anos de acompanhamento do paciente.

Tabela 40. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$).

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vutrisirana	R\$ 476.837	R\$ 458.945	R\$ 409.870	R\$ 329.158	R\$ 240.280
Tafamidis	R\$ 190.143	R\$ 186.775	R\$ 182.467	R\$ 171.321	R\$ 164.833

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7 Análise de sensibilidade

Análises de cenário foram realizadas para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário em relação a parâmetros chave da análise.

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- **Participação de mercado:** foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (Tabela 41).

A influência dos parâmetros foi avaliada sobre o impacto incremental acumulado em 5 anos.

Tabela 41. Cenários de participação de mercado da vutrisirana sódica no SUS.

	2026	2027	2028	2029	2030
Menor participação	7%	10%	12%	14%	17%
Maior participação	20%	30%	38%	45%	50%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 42 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 42. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Vutrisirana • Comparador: Tafamidis
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de aquisição e administração do medicamento, os custos relacionados ao manejo da doença e fim da vida
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria.

7.4 Resultados

A Tabela 43 apresenta o impacto orçamentário da incorporação da vutrisirana sódica conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 43. Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$).

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Projetado	257.223.128	325.691.482	390.377.850	440.789.548	488.615.717	1.902.697.725
Referência	212.389.988	251.105.909	288.869.029	319.417.922	352.487.359	1.424.270.206
Incremental	44.833.141	74.585.573	101.508.821	121.371.626	136.128.358	478.427.519

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 45 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 136 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 478 milhões.

7.4.1 Análise de cenários

A análise de cenários considerou a variação de parâmetros conforme proposto na Seção 7.2.7.

A Tabela 44 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior do parâmetro analisado.

Tabela 44. Cenário 1: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 41)	237.897.675	728.865.934

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com os cenários propostos, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos pode variar entre R\$ 238 milhões e R\$ 729 milhões.

8. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida para avaliar a eficácia e segurança de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I em comparação com tafamidis. Foi incluída uma comparação indireta. (82)

Nessa publicação, os autores concluíram vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores a tafamidis para desfechos de comprometimento neurológico (neuropatia sensorimotor), QVRS e *status* nutricional no tratamento de pacientes com hATTR com polineuropatia em estágio I.

Ainda, no desenvolvimento clínico de vutrisirana sódica, seu estudo principal para pacientes com hATTR com polineuropatia é o HELIOS-A, que por não possuir tafamidis como comparador, não foi elegível como evidência principal. Apesar disso, HELIOS-A fornece importantes informações de eficácia e segurança de vutrisirana sódica em pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia e foi descrito como evidência adicional. (83)

Nesse estudo que comparou o uso de vutrisirana sódica ao placebo externo em seus desfechos principais, o uso de vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores em nove e 18 meses frente ao comparador para mNIS+7, Norfolk QOL-DN, teste de caminhada de dez metros, IMC modificado e R-ODS. Tais resultados indicam que o uso de vutrisirana sódica é capaz de levar a melhora significativa no comprometimento da neuropatia, na QVRS, na incapacidade, no *status* nutricional e na velocidade da marcha frente ao placebo externo em nove e 18 meses. Adicionalmente, a melhora da neuropatia e da QVRS em relação aos valores de *baseline* observada em aproximadamente metade dos pacientes do estudo HELIOS-A demonstram a capacidade da vutrisirana sódica em reverter manifestações da doença. Destaca-se que a superioridade de vutrisirana sódica frente ao placebo externo também foi observada nos subgrupos com PAF em estágio I e em estágios II/III, o que indica que tais grupos apresentam resultados similares para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN em nove e em 18 meses. (83)

Em análises adicionais de QVRS e função física, o uso de vutrisirana sódica apresentou melhores resultados que o placebo externo para QVRS e para *status* de performance. (101) Quando os desfechos cardíacos exploratórios foram avaliados, também houve evidência sobre o potencial benefício de vutrisirana sódica frente ao placebo externo para esse tipo de desfecho tanto na população mITT quanto no subgrupo de pacientes com acometimento cardíaco no *baseline*.

(102) Na análise por subgrupo de gravidade da neuropatia, frente ao placebo externo, vutrisirana sódica apresentou melhores resultados para todos os níveis de gravidade e em todos os desfechos avaliados. (103)

Em termos de segurança, vutrisirana sódica foi bem tolerado e perfil aceitável e consistente com a doença, sendo dispneia (comum), artralgia (muito comum), dor nas extremidades (muito comum) e reação do local de injeção (comum) as reações adversas relatadas para o tratamento listadas em bula. (83,102)

A avaliação econômica, conduzida sob a perspectiva do SUS, baseou-se em um modelo de Markov, parametrizado com dados de eficácia e qualidade de vida provenientes do subgrupo de pacientes em estágio I do estudo HELIOS-A e da comparação indireta de Merkel *et al.*, 2025. Já os custos foram baseados em dados públicos, que consideram a perspectiva do SUS. O modelo considerou um horizonte temporal de 25 anos, resultando em uma RCUI de R\$ 119 mil, com um ganho em AVAQ que ultrapassa os 4 anos em relação ao tafamidis. É importante ressaltar que, considerando o limiar de custo-efetividade proposto pela CONITEC para doenças raras (R\$ 120 mil), a vutrisirana sódica é custo-efetiva para o SUS. Do ponto de vista orçamentário, a incorporação ao SUS da vutrisirana sódica com um desconto de 73,78% sobre o PMVG livre de impostos traria um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de 478 milhões no cenário base.

Vutrisirana sódica é uma terapia que já foi avaliada e recebeu recomendação de incorporação por agências internacionais de ATS do Canadá, CADTH (2024) como um todo e da província de Québec no mesmo ano, do SMC d Escócia (2023), NICE do Reino Unido (2023) e da Suécia (2023). (69–73)

Destaca-se ainda que no contexto do SUS, vutrisirana sódica apresenta-se como uma terapia de fácil manejo, com armazenagem em geladeira (2°C a 8 °C) ou em temperatura ambiente (até 30°C), com apresentação em seringa preenchida, administração por via subcutânea e com apenas quatro administrações anuais, sem necessidades de uso de pré-tratamento ou monitoramento hematológico. (18)

Nesse cenário, conclui-se que AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é uma terapia eficaz, segura e custo-efetiva de acordo com os parâmetros estabelecidos pela CONITEC para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio I no contexto do SUS.

9. Referências bibliográficas

1. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. Mount Sinai Journal of Medicine. 2012;79(6):733–48.
2. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda SI, et al. A primer of amyloid nomenclature. Amyloid. 2007;14(3):179–83.
3. Simões M V., Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia E de B, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(3):561–98.
4. Hazenberg BPC. Amyloidosis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2013 May;39(2):323–45.
5. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid. 2016;23(3):194–202.
6. Eisele YS, Monteiro C, Fearn C, Encalada SE, Wiseman RL, Powers ET, et al. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases. Nat Rev Drug Discov. 2015 Nov;14(11):759–80.
7. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, Azevedo FR de, Sayegh RSR, Pedrosa RC, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center. Arq Neuropsiquiatr. 2022 Mar;80(3):262–9.
8. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Journal of the peripheral nervous system. 2016;21:5–9.
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:31.
10. Gertz M. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. Am J Manag Care. 2017;23(Suppl. 7):S107–12.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência T e I e do CEI da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 12, DE 24 DE JULHO DE 2025 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Amiloidoses Associadas à Transtirretina [Internet]. Brasília; 2025. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>,
12. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol*. 2017 Feb 22;264(2):268–76.
13. Planté-Bordeneuve V, Perrain V. Vutrisiran: a new drug in the treatment landscape of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy. *Expert Opin Drug Discov*. 2024 Apr 2;19(4):393–402.
14. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, et al. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2022;49(1):7–18.
15. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges. *Liver Transplantation*. 2015 Mar;21(3):282–92.
16. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Feb;Volume 16:109–23.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 22 DE JUNHO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. *DOU*. 2017;154(119 seção 1):44.
18. Amvuttra® (vutrisirana) [Bula]. Aparecida de Goiânia, GO: Specialty Pharma Goiás LTDA; 2024.
19. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2001;58(10):1491–521.
20. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5(4):288–300.

21. Gentile L, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Kristen A, et al. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Nov 10;18(1):350.
22. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jun 1;93(6):668–78.
23. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong ML. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl.1):103–4.
24. Machado-Costa M, Covalleski AP, Moreira C, Marrone C, Rodrigues C, Galvão M de L, et al. P 129 - HEREDITARY TRANSTHYRETIN RELATED AMYLOIDOSIS: A DISEASE HIDDEN IN MISCIGENATION IN A CONTINENTAL COUNTRY. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2023;28(S4):S61--62.
25. Wisniewski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al. The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br J Haematol*. 2019;186(6):829–36.
26. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):829–37.
27. Delgado D, Dabbous F, Shivappa N, Mazhar F, Wittbrodt E, Shridharmurthy D, et al. Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Jan 16;20(1):29.
28. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(2):96–100.
29. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
30. Waddington-Cruz M, Pinto MV, Foguel D. Geographic distribution of ATTR cases from CEPARM across the Brazilian territory and their clinical aspects, demographics, ethnical and family background. *Amyloid*. 2019 Mar;26(sup1):53–4.

31. Silva T de O, Darze ES, Ritt LEF, Almeida ALC, Ximenes A. Amiloidose por Transtirretina (ATTR) – Papel da Multimodalidade no Diagnóstico Definitivo. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(4 suppl 1):8–12.
32. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. *FEBS Journal.* 2007 Apr;274(7):1637–50.
33. Hanna M. Novel Drugs Targeting Transthyretin Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Mar;11(1):50–7.
34. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Sep;86(9):1036–43.
35. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med.* 2015;47(8):625–38.
36. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Dec;14(1):34.
37. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* 2013 Feb 1;34(7):520–8.
38. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:1–9.
39. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: A single-institution experience with 266 patients. *Amyloid.* 2015;22(2):123–31.
40. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;106(10):528–40.

41. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431–6.
42. Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin Cardiac Amyloidoses in Older North Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):765–74.
43. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: Analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):152–8.
44. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235(5):479–85.
45. Pinto MV, França MC, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG de, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Mar 14;81(03):308–21.
46. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenne GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88–98.
47. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018;7(2):349–64.
48. Yarlas A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*. 2019;60(2):169–75.
49. Cruz LN, Fleck MP de A, Oliveira MR, Camey SA, Hoffmann JF, Bagattini ÂM, et al. Health-related quality of life in Brazil: normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. *Cien Saude Colet*. 2013 Jul;18(7):1911–21.
50. Rede Nacional de Doenças Raras. Jornada Assistencial de Valor da Rede Nacional de Doenças Raras [Internet]. 2024. Available from: https://tpvalue.shinyapps.io/jav_raras/

51. Inês M, Coelho T, Conceição I, Landeiro F, de Carvalho M, Costa J. Societal costs and burden of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Amyloid*. 2019;0(0):1–8.
52. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017 Dec 11;17(1):181.
53. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP Neuropathy and Emerging Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Mar;14(3):435.
54. Adams D, Labeyrie C, Antonini T, Cauquil C, Rousseau A, Slama M. Amiloidose hereditária por transtirretina - Polineuropatia - AFCA [Internet]. Marseille, FR: Association Française Contre l’Amylose; 2020. Available from: <https://amylose.asso.fr/amyloses/amylose-ttr/lamylose-hereditaire-a-transthyretine/polyneuropathie-amyloide-hereditaire-hattr-pn/>
55. Merkies I. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2013;80(15):1444–5.
56. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019 Sep;9(9).
57. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight*. 2019 Jun 20;4(12).
58. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016 Jun;5(1):1–25.
59. Wu F, Zhu H, Zhang Y. Analysis of post-market adverse events of tafamidis base on the FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 2024 Jun 13;14(1):13691.
60. Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022 Jul 3;29(3):143–55.
61. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with

polyneuropathy in the <scp>United States</scp> : <scp>Recommendations</scp> from a panel of experts. Muscle Nerve. 2024 Mar 4;69(3):273–87.

62. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: AMVUTTRA [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351409350202111/?substancia=33441>
63. European Medicines Agency (EMA). Amvuttra : EPAR - Product Information. Amsterdam, NH: EMA; 2023. p. 31.
64. U.S. Food and Drug Administration (FDA). AMVUTTRA (vutrisiran) injection, for subcutaneous use. Silver Spring, MD: FDA; 2023. p. 11.
65. Swissmedic. Amvuttra®, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Vutrisiran) [Internet]. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/amvuttra-injls-g-fertigspritze-vutrisiran.html>
66. Health Canada. Product information - AMVUTTRA [Internet]. 2023. Available from: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition>
67. Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Public Assessment Report National Procedure Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe (vutrisiran sodium) PLGB 50597 / 0006. Vol. 2022. p. 16.
68. Administración Nacional de Medicamentos A y TM (ANMAT). Disposición DI-2023-5590-APN-ANMAT#MS. Buenos Aires; 2023 Jul.
69. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra). Canadian Journal of Health Technologies. 2024;4(2):1–26.
70. The Scottish Medicines Consortium - SMC. Medicines advice - vutrisiran (Amvuttra) [Internet]. Glasgow, GB: SMC; 2023. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vutrisiran-amvuttra-abb-smc2596/>

71. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis - TA868 [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2023. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/chapter/1-Recommendations>
72. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS – Quebec). EXTRACT NOTICE TO THE MINISTER - AMVUTTRA (POLYNEUROPATHIE ATTRH) [Internet]. Québec, QC: INESSS; 2024. Available from: <https://www.inesss.qc.ca/en/themes/medicaments/drug-products-undergoing-evaluation-and-evaluated/extract-notice-to-the-minister/amvuttra-polyneuropathie-atrrh-6867.html>
73. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Amvuttra ingår i högkostnadsskyddet med begränsning [Internet]. 2023. Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-10-20-amvuttra-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>
74. Vyndaqel® (tafamidis meglumina) [Bula]. Pfizer Brasil Ltda, . 2024. p. 22.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
76. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;j4008.
77. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
78. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013. p. 4.
79. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct;i4919.
80. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

81. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
82. Merkel M, Danese D, Chen C, Wang J, Wu A, Yang H, et al. Indirect treatment comparison (ITC) of the efficacy of vutrisiran and tafamidis for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(10):1205–14.
83. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023;30(1):18–26.
84. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan W, Yang C, Yamashita T, Kristen A, et al. Patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy: results from the phase 3 APOLLO study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(Suppl 1):165.
85. Coelho T, Maia LF, Da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785–92.
86. Posadzki P, Bajpai R. Is a new approach for rating the quality evidence of effect estimates derived from matched-adjusted indirect comparisons (MAIC) needed? Oral presentation: 2023 Cochrane Colloquium. London: Cochrane; 2023.
87. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 72.
88. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente- recorrente altamente ativa. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 54.
89. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de Recomendação: Blinatumomabe no tratamento de pacientes adultos com leucemia

linfoblástica aguda de células B, cromossomo Philadelphia negativo, com doença residual mínima positiva. Brasília, DF; 2025.

90. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de Recomendação: Alfacalcogol para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Brasília - DF; 2023.
91. United States Congress. 21st Century Cures Act (Public Law 114–255, Dec. 13, 2016). Washington, DC: U.S. Government Publishing Office; 2016.
92. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical trials in small populations (Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005). 2006.
93. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E10: Choice of control group in clinical trials — Step 5 (CPMP/ICH/364/96). 2001.
94. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ONPATTRO (patisiran) injection — Highlights of prescribing information. 2023.
95. U.S. Food and Drug Administration (FDA). TEGSEDI (inotersen) injection — Highlights of prescribing information. 2024.
96. European Medicines Agency (EMA). Vyndaqel (tafamidis) — European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. 2011 [cited 2026 Feb 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel>
97. European Medicines Agency (EMA). Tegsedi (inotersen) — European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. 2018 [cited 2026 Feb 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tegsedi>
98. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detalhe do Produto: Vyndaqel [Internet]. 2016 [cited 2026 Feb 9]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1134185?substancia=25609>
99. European Medicines Agency (EMA). Onpattro (patisiran) — European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. 2018 [cited 2026 Feb 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>

100. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detalhe do Produto: Vyndaquel [Internet]. 2019 [cited 2026 Feb 9]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1350664?substancia=25609>
101. Obici L, Ajroud-Driss S, Lin KP, Berk JL, Gillmore JD, Kale P, et al. Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. *Neurol Ther*. 2023;12(5):1759–75.
102. Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceição I, et al. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Eur J Heart Fail*. 2024 Feb 6;26(2):397–410.
103. Luigetti M, Quan D, Berk JL, Conceição I, Misumi Y, Chao CC, et al. Impact of Baseline Neuropathy Severity on Vutrisiran Treatment Response in the Phase 3 HELIOS-A Study. *Neurol Ther*. 2024 Mar 21;
104. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
105. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):10–31.
106. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675–82.
107. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HHJ, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid*. 2020 Jul 2;27(3):153–62.
108. Ungerer MN, Hund E, Purruicker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021 Apr 3;28(2):91–9.

109. Russo M, Gentile L, Di Stefano V, Di Bella G, Minutoli F, Toscano A, et al. Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area. *Brain Sci.* 2021 Apr 27;11(5):545.
110. Alnylam Germany GmbH. Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022.
111. Caldwell D. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. A Briggs, M Sculpher, K Claxton. *Int J Epidemiol.* 2007 Apr;36(2):476–7.
112. Adams D, Buades J, Suhr O, Obici L, Coelho T. Preliminary assessment of neuropathy progression in patients with hereditary ATTR amyloidosis after orthotopic liver transplantation (OLT). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(Suppl 1):P19.
113. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebode B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther.* 2020 Jun 27;9(1):105–15.
114. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
115. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708–15.
116. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* 2021 Dec 10;19(1):162.
117. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/chapter/1-Recommendations>
118. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making.* 2011 Nov 21;31(6):800–4.

119. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2024. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
120. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
121. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET: Procedimentos hospitalares do SUS - Por local de residência - Brasil [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qruf.def>
122. Ministério da Saúde (BR). O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. p. 108.
123. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e II acima de 60 anos de idade. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. 88 p.
124. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
125. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2025.
126. Shilling R, Karsten V, Silliman N, Chen J, Li W, Vest J. STUDY DESIGN AND RATIONALE OF HELIOS-B: A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH ATTR AMYLOIDOSIS WITH CARDIOMYOPATHY. J Am Coll Cardiol. 2020 Mar;75(11):3579.
127. Fontana M, Maurer MS, Gillmore JD, Bender S, Aldinc E, Eraly SA, et al. Outpatient Worsening Heart Failure in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy in the HELIOS-B Trial. J Am Coll Cardiol. 2025 Feb;85(7):753–61.
128. Maurer MS, Witteles RM, Garcia-Pavia P, Sheikh FH, Morbach C, Rodriguez Duque D, et al. Impact of Heart Failure Severity on Vutrisiran Efficacy in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2025 May;85(20):1927–39.

129. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, et al. Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2025 May;85(20):1959–70.
130. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2025 Jan 2;392(1):33–44.
131. Sheikh FH, Habib G, Tang WHW, Gillmore JD, Egolum UO, Longhi S, et al. Impact of Vutrisiran on Functional Capacity and Quality of Life in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2025 May;85(20):1943–55.
132. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>
133. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia*. 1999. p. 143–50.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – AMVUTTRA®

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 226, sexta-feira, 2 de dezembro de 2022

PORTARIA SCTE/MS Nº 163, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatevir + voxilaprevir para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAA), com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.05452/2022-76, 0030574767.

A SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatevir + voxilaprevir para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 a 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAA), com inibidor de NS5A, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Esta Portaria determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

CONSULTA PÚBLICA Nº 106, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2022

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, no uso das atribuições que lhe conferem os Incisos II e IV do art. 10º da Lei nº 9.361, de 26 de janeiro de 2000 e art. 35 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.327, de 05 de janeiro de 2000, deliberou, por ocasião da 581ª Reunião Ordinária de Diretoria Colegiada realizada em 30 de novembro de 2022, a realização da seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberta Consulta Pública com prazo de 30 (vinte) dias, do dia 02 de dezembro de 2022 a 31 de dezembro de 2022, para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução Normativa que atualiza o RUI de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser gerada nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e aqueles adaptados conforme previsto no artigo 35 da Lei nº 9.361, de 3 de junho de 1998, fixa as diretrizes de atenção à saúde; e atende a Resolução Normativa - RN nº 485, de 24 de fevereiro de 2021.

Art. 2º A proposta de Resolução Normativa bem como todos os documentos que a subsidiam estarão disponíveis na íntegra durante o período de consulta na página de ANS, www.gov.br/ans, em "Acesso à Informação", no item "Participação da Sociedade", no subitem "Consultas Públicas", <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas>.

Art. 3º As sugestões e comentários poderão ser encaminhados, por meio do endereço eletrônico mencionado no artigo anterior, através do preenchimento de formulário disponível na página de ANS.

Art. 4º Este ato entra em vigor na data de sua publicação.

PAULO ROBERTO REBELLO FILHO

DECISÃO DE 30 DE NOVEMBRO DE 2022

A Diretoria Colegiada da AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS, no uso de suas atribuições legais, e tendo em vista o disposto no Inciso VI do artigo 10 da Lei nº 9.361, de 26 de janeiro de 2000, em deliberação aprovada pela 581ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada - DC Ordinária, realizada em 30 de novembro de 2022, votou pelo deferimento do pedido de parcelamento de débito - Resarcimento ao SUS, nos seguintes processos administrativos:

Processo ANS nº	Nome da Operadora	Registro ANS	Natureza do Débito	Valor do Débito (R\$)
33910.03567/2022-46	Caixa de Assistência dos Servidores do Estado do Mato Grosso do Sul	413534	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29793625	R\$ 705,67 (pagável em 60 parcelas de R\$ 11.696,20)
33910.03569/2022-52	Unimed de Fortaleza Sociedade Cooperativa Médica Ltda	317144	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29926841	R\$ 524,30 (pagável em 60 parcelas de R\$ 11.158,74)
33910.03602/2022-20	Ahoraser - Associação de Socorros Mútuos	344800	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29882758	R\$ 952,04 (indiferimento)
33910.03600/2022-16	Instituto Curitiba de Saúde	419010	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 30177323	R\$ 322,57 (pagável em 60 parcelas de R\$ 13.022,04)
33910.03617/2022-70	Grupo Hospitalar do Rio de Janeiro Ltda	302222	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29857106	R\$ 514,62 (pagável em 60 parcelas de R\$ 10.106,50)
33910.03671/2022-68	Humana Paraná S.A.	348180	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 30201529	R\$ 271,94 (pagável em 60 parcelas de R\$ 11.617,86)
33910.03611/2022-76	Unimed Franca - Sociedade Cooperativa de Serviços Médicos e Hospitalares	354783	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29791472	R\$ 398,37 (pagável em 60 parcelas de R\$ 8.917,31)
33910.03607/2022-62	Associação de Beneficência e Filantropia São Cristóvão	314218	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 30006719	R\$ 771,60 (pagável em 60 parcelas de R\$ 8.562,86)
33910.03631/2022-18	Humana Assistência Médica Ltda	357511	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29925701	R\$ 567,61 (pagável em 60 parcelas de R\$ 14.293,15)
33910.03612/2022-00	Caixa de Assistência dos Servidores do Estado do Mato Grosso do Sul	413534	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 29912696	R\$ 611,27 (pagável em 60 parcelas de R\$ 16.543,52)
33910.03649/2022-50	Memorial Saúde Ltda.	373010	Parcelamento de Débito - Resarcimento ao SUS - RPD nº 30325982	R\$ 511,58 (pagável em 60 parcelas de R\$ 11.809,19)

Os autos dos processos em epígrafe encontram-se à disposição dos interessados na sede da ANS.

PAULO ROBERTO VANDERLEI REBELLO FILHO
Diretor - Presidente

DECISÃO DE 30 DE NOVEMBRO DE 2022

A Diretoria Colegiada da AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS, no uso de suas atribuições legais, e tendo em vista o disposto no Inciso VI do artigo 10 da Lei nº 9.361, de 26 de janeiro de 2000, em deliberação aprovada pela 581ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada - DC Ordinária, realizada em 30 de novembro de 2022, aprovou o voto reitor nos seguintes processos administrativos:

Processo ANS nº	Nome da Operadora	Relator	Decisão
33910.00625/2022-01	Unimed Porto Alegre - Cooperativa Médica Ltda.	DIFIS	Pelo conhecimento e não provimento do recurso, mantendo a decisão de primeira instância.

Os autos dos processos em epígrafe encontram-se à disposição dos interessados na sede da ANS.

PAULO ROBERTO VANDERLEI REBELLO FILHO
Diretor - Presidente

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 763, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2022 (*)

Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 205, de 28 de dezembro de 2017.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, alínea do art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 107, VI, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 23 de novembro de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 205, de 28 de dezembro de 2017, passa a vigorar com as seguintes alterações:

Art. 10 -
I - solicitação de reunião de pré-submissão, caso o interessado entenda necessária, para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo;
II - realização de reunião de pré-submissão, caso o interessado entenda necessária, para apresentação de DDCM, dossiê específico de ensaio clínico ou modificação substancial por inclusão de protocolo, em até sessenta dias após a solicitação pelo interessado; "NR"

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor a partir de 1º de dezembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

(*) [In. da COOQU] republicada por ter saído no DOU de 14/12/2022, Seção 1, página 120, com incorreção.

2ª DIRETORIA GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.002, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2022

O Gerente-Geral de Medicamentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 100, alínea do art. 203, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

NÉLIO CÍZAR DE AQUINO

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(A) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NÚMERO DE REGISTRO VALOR
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(A) ATIVO(S)
SPECIALTY PHARMA GOIÁS LTDA. 31.731.807/0002.28
VUTRESIRANA SÓCIA
AMVUTTRA 25351.409350/2021-11 12/2032
11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO 3529621/21-7
1.5963.0004.001-6 24 Meses
50 MG/ML SOL INJ SC CT SER PRECNC VD TRANS X 0,5 ML

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico:
<http://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/legislacao>, pelo código: 00305020100000227

217

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.204-2 de 14/04/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.982, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2022

O Gerente-Geral de Medicamentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 100, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

NÉLIO CEZAR DE AQUINO

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)

SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA 31731807000128
VUTRISIRANA SÓDICA
AMVUTTRA 25351.409350/2021-11 12/2032
11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO 3829621/21-7
1.9361.0004.001-6 24 Meses
50 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

ANEXO 2. PREÇO –AMVUTTRA®

ICMS	PF	PMVG
Sem Impostos	R\$ 578.299,24	R\$ 453.791,41
0%	R\$ 647.695,25	R\$ 508.246,46
12%	R\$ 736.017,57	R\$ 577.552,99
12 % ALC	R\$ 657.158,73	R\$ 515.672,46
17%	R\$ 780.355,54	R\$ 612.344,99
17 % ALC	R\$ 696.745,86	R\$ 546.736,48
17,50%	R\$ 785.085,01	R\$ 616.056,21
17,5 % ALC	R\$ 700.968,83	R\$ 550.050,24
18%	R\$ 789.872,13	R\$ 619.812,66
18 % ALC	R\$ 705.242,97	R\$ 553.404,16
19%	R\$ 799.623,83	R\$ 627.464,82
19 % ALC	R\$ 713.949,29	R\$ 560.236,01
19,50%	R\$ 804.590,36	R\$ 631.362,06
19,5 % ALC	R\$ 718.384,06	R\$ 563.715,97
20%	R\$ 809.619,06	R\$ 635.308,08
20 % ALC	R\$ 722.873,89	R\$ 567.239,14
20,50%	R\$ 814.711,24	R\$ 639.303,91
20,5 % ALC	R\$ 727.420,06	R\$ 570.806,52
21%	R\$ 819.867,54	R\$ 643.350,06
21 % ALC	R\$ 732.024,52	R\$ 574.419,64
22%	R\$ 830.378,34	R\$ 651.597,88
22 % ALC	R\$ 741.408,98	R\$ 581.783,63
22,50%	R\$ 835.736,08	R\$ 655.802,10
22,5 % ALC	R\$ 746.192,21	R\$ 585.537,03
23%	R\$ 841.162,47	R\$ 660.060,19
23 % ALC	R\$ 751.037,62	R\$ 589.339,22

Fonte: Lista CMED, Ago/2025. (125)

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

As evidências disponíveis na literatura que comparam vutrisirana a tafamidis são oriundas da comparação indireta publicada por Merkel *et al.*, 2023 (82). Destaca-se que a literatura aponta que não há uma ferramenta específica para avaliar a qualidade metodológica de comparações indiretas. (86) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, esse tipo de comparação não foi considerada na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (87,88) Assim, mesmo não havendo um instrumento específico, entende-se que esse tipo de análise está atrelado a risco de viés, principalmente quando há utilização de subgrupos nas análises. Entretanto, os resultados da comparação indireta mostram tanto na análise primária (subgrupo em estágio I), quanto na secundária (população MITT do estudo HELIOS-A), os mesmos desfechos apresentaram significância estatística, com mesma direção de efeito. Isso pode indicar que a superioridade de vutrisirana frente ao tafamidis não foi influenciada pelas diferenças populacionais. Por isso, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência por risco de viés.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Shilling <i>et al.</i>	2020	(126)	Protocolo de estudo
2. Adams <i>et al.</i>	2023	(83)	Comparador não está de acordo com a PICO.
3. Obici <i>et al.</i>	2023	(101)	Comparador não está de acordo com a PICO.
4. Garcia-Pavia <i>et al.</i>	2024	(102)	Comparador não está de acordo com a PICO.
5. Luigetti <i>et al.</i>	2024	(103)	Comparador não está de acordo com a PICO.
6. Fontana <i>et al.</i>	2025	(127)	Não apresenta desfechos relacionados à polineuropatia
7. Maurer <i>et al.</i>	2025	(128)	Não apresenta desfechos relacionados à polineuropatia
8. Witteles <i>et al.</i>	2025	(129)	Não apresenta desfechos relacionados à polineuropatia
9. Fontana <i>et al.</i>	2025	(130)	População majoritariamente de cardiomiopatia
10. Sheikh <i>et al.</i>	2025	(131)	População majoritariamente de cardiomiopatia

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
NIS-LL (comprometimento neurológico)							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado
Norfol QOL-DN (QVRS)							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado
IMC modificado (<i>status</i> nutricional)							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado

Fonte: elaboração própria. NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*; Norfol QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses – autores

Enviadas em documento único como pdf.

Declaração de conflitos de interesses - revisores

Os revisores deste documento são funcionários da Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA.

ANEXO 8. MICROCOSTING

Recursos para infusão (subcutâneo)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Serviços profissionais (consulta enfermagem)	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	SIGTAP 02/2024	03.01.01.004-8
Serviços profissionais (infusão)	100%	1	R\$ 0,63	R\$ 0,63	SIGTAP 02/2024	03.01.10.001-2
Agulha descartável	100%	1	R\$ 0,16	R\$ 0,16	BPS	BRQ279678
Compressa de gaze estéril	100%	1	R\$ 0,60	R\$ 0,60	Revista SIMPRO	-
Luvas de procedimento (par)	100%	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO	-
Luva descartável 7,5	100%	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO	-
Seringa descartável 20 ml	100%	1	R\$ 1,44	R\$ 1,44	Revista SIMPRO	-
Espadrapo 10 x 4,5 (cm) - 100 cm	100%	1	R\$ 0,93	R\$ 0,93	Revista SIMPRO	-
Álcool 70, 1 litro	100%	0	R\$ 3,22	R\$ 0,32	BPS	BRQ269941
Total				R\$ 11,59		

ANEXO 9. PADRÃO DE USO DE RECURSOS – PAINEL DELPHI

Componente de custo	Unit cost				PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Procedimentos									
Nutrição parenteral	30,00	1	91,3	SIGTAP - 03.09.01.007-1 - NUTRICAO PARENTERAL EM ADULTO	0%	0%	0%	2%	1%
Nutrólogo (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1,157142857	1,6	2	2,2	6,8
Colostomia (procedimento)	2900,12	N/A	0,5	TABNET - 04.07.02.010-1 - COLOSTOMIA	0%	0%	1%	1%	1%
Disfunção da bexiga									
Componente de custo	Unit cost			Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Procedimentos									
Cateterismo (procedimento)	8,82	N/A	0,5	SIGTAP - 02.11.09.002-6 - CATETERISMO DE URETRA	5%	2%	4%	9%	77%
Cateterismo suprapúbico (procedimento)	80,47	N/A	0,5	SIGTAP - 04.09.01.010-3 - COLOCAÇÃO PERCUTÂNEA DE CATETER	0%	2%	2%	4%	0%
Componente de custo	Cost per day/dose	Standard dose	Frequency of dosage	Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Medicamentos									
Antibióticos para ITU recorrentes (100 mg 4 vezes por dia)	1,44	400	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	1%	11%	17%	18%	17%
Antibióticos profiláticos para prevenção de ITU (100 mg dia)	0,36	100	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	1%	6%	10%	12%	9%
Oxibutinina (2,5 mg 3 vezes por dia ou 5 mg 4 vezes por dia)	2,29	13,75	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	2%	9%	14%	16%	19%
Tolterodina (2 mg 2 vezes ao dia)	0,60	4	182,6	Estimation based on list price (50% discount)	2%	4%	9%	9%	10%
Componente de custo	Unit cost			Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Problemas oculares									
Vitrectomia	415,38	N/A	0,5	TABNET - 0405030134 VITRECTOMIA ANTERIOR	1%	5%	0%	0%	4%
Oftalmologista (consulta)	10,00	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,75	1	1	1	0,8
Pilocarpina HCL	13,92	N/A	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	0%	0%	0%	0%	0%
Outros									
Componente de custo	Cost per day/dose	Standard dose	Frequency of dosage	Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Medicamentos									
Citalopram	0,11	20	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	10%	7%	8%	10%	28%
Sertralina	0,50	100	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	9%	7%	8%	10%	22%
EPO (4000 IU a cada 2 semanas)	20,68	4000	13,0	BPS - Banco de preços em saúde	0%	0%	0%	3%	0%
Viagra (50 mg antes da atividade sexual)	0,30	50	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	2%	8%	6%	7%	1%
Componente de custo	Unit cost			Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Procedimentos									
Cirurgia de joelho (procedimento)	4786,67	N/A	0,5	TABNET - 0408050063 ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO	4%	3%	0%	0%	0%
Assistente social (visita)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,40	1,00	1,50	1,50	2,00
Psicólogo (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,714	0,525	1,033	1,033	1,533
Dentista (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1,400	1,250	1,333	1,333	1,400
Médico especialista (consulta)	10,00	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1,857	2,417	2,667	3,000	4,286
Hospitalização (por dia)	100,70	N/A	0,5	TABNET - 0303130024 ATENDIMENTO A PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS	2,286	1,000	2,000	1,000	11,143
Urologista (consulta)	10,00	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,400	0,820	1,100	2,200	3,500
Acupuntura	4,13	N/A	0,5	SIGTAP - 03.09.05.002-2 - SESSÃO DE ACUPUNTURA COM INSERÇÃO DE AGULHAS	1,500	1,500	1,500	0,500	0,001
Componente de custo	Unit cost			Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Cuidados primários									
Médico (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	2,429	2,467	3,467	3,660	5,071
Fisioterapeuta (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,600	1,360	2,360	2,200	0,570
Terapia ocupacional (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,100	0,750	1,800	2,000	5,000
Enfermeira (visita)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,970	0,750	2,500	5,500	34,920
Reabilitação (consulta)	17,55	N/A	0,5	TABNET - 03.01.07.010-5 - ATENDIMENTO/ACOMPANHAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA	1,100	0,000	0,667	2,333	1,830
Componente de custo	Unit cost			Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Homecare									
Assistência domiciliar (hora)	0,76	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.05.003-1 - ASSISTÊNCIA DOMICILIAR POR EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,00	0,00	110,67	258,33	516,00
Internação domiciliar (hora)	30,35	N/A	0,5	TABNET - 03.01.05.007-4 - INTERNAÇÃO DOMICILIAR	0,00	0,00	0,00	0,00	15,00

ANEXO 10. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parameter name	Base case	Lower value	Upper value
Discount rate outcomes	5,00%	0,00%	10,00%
Discount rate costs	5,00%	0,00%	10,00%
Population characteristics - Initial age (years)	54,88	57,25	60,40
Population characteristics - Proportion of males	65,2%	52,4%	78,0%
Initial disposition - PND I	49,6%	39,9%	59,3%
Initial disposition - PND II	50,4%	40,5%	60,3%
Initial disposition - PND IIIA	0,0%	0,0%	0,0%
Initial disposition - PND IIIB	0,0%	0,0%	0,0%
Initial disposition - PND IV	0,0%	0,0%	0,0%
Mortality - HR PND 0-I vs. Gen. Pop	1,00	1,00	1,20
Mortality - HR PND II vs PND 0-I	1,57	1,00	5,34
Mortality - HR PND IIIA vs PND 0-I	2,82	1,00	9,07
Mortality - HR PND IIIB vs PND 0-I	3,08	1,00	10,03
Mortality - HR PND IV vs. PND 0-I	13,26	3,57	49,20
Vutrisiran PND transitions - Improved	12,3%	9,9%	14,8%
Vutrisiran PND transitions - No Change	75,3%	60,5%	90,1%
Vutrisiran PND transitions - Worsened	12,3%	9,9%	14,8%
Utility by PND score - PND 0	0,836	0,720	0,951
Utility by PND score - PND I	0,728	0,710	0,745
Utility by PND score - PND II	0,589	0,568	0,610
Utility by PND score - PND IIIA	0,471	0,444	0,498
Utility by PND score - PND IIIB	0,294	0,262	0,325
Utility by PND score - PND IV	-0,015	-0,073	0,043
Utility reduction for dysautonomia (PND II)	-0,073	-0,087	-0,058

Utility reduction for dysautonomia (PND IIIA-IV)	-0,124	-0,149	-0,100
Disutility on carers (PND I)	0,000	0,000	0,000
Disutility on carers (PND II-IIIB)	0,000	0,000	0,000
Disutility on carers (PND IV)	0,000	0,000	0,000
SC administration (at the hospital) (R\$)	11,59	9,32	13,86
Per-cycle costs (R\$), polyneuropathy-related - PND 0	-	-	-
Per-cycle costs (R\$), polyneuropathy-related - PND I	1.204,00	968,02	1.439,98
Per-cycle costs (R\$), polyneuropathy-related - PND II	2.881,33	2.316,59	3.446,07
Per-cycle costs (R\$), polyneuropathy-related - PND IIIA	3.640,51	2.926,97	4.354,05
Per-cycle costs (R\$), polyneuropathy-related - PND IIIB	3.920,48	3.152,06	4.688,89
Per-cycle costs (R\$), polyneuropathy-related - PND IV	5.699,66	4.582,52	6.816,79
One-off costs for mobility equipment (R\$) - PND I	-	-	-
One-off costs for mobility equipment (R\$) - PND II	175,29	140,93	209,65
One-off costs for mobility equipment (R\$) - PND IIIA	956,39	768,94	1.143,84
One-off costs for mobility equipment (R\$) - PND IIIB	2.417,42	1.943,61	2.891,24
One-off costs for mobility equipment (R\$) - PND IV	7.267,98	5.843,46	8.692,50
End-of-life care cost (R\$)	4.602,19	3.700,16	5.504,22
Average monthly wage (R\$)	3.118,00	2.506,87	3.729,13
Retirement age (years)	63,96	51,42	76,49
Productivity loss in patients - Proportion of week lost - PND 0	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in patients - Proportion of week lost - PND I	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in patients - Proportion of week lost - PND II	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in patients - Proportion of week lost - PND IIIA	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in patients - Proportion of week lost - PND IIIB	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in patients - Proportion of week lost - PND IV	100,0%	80,4%	100,0%
Productivity loss in caregivers - Proportion of week lost - PND 0	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in caregivers - Proportion of week lost - PND I	0,0%	0,0%	0,0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso Alnylam.

Productivity loss in caregivers - Proportion of week lost - PND II	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in caregivers - Proportion of week lost - PND IIIA	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in caregivers - Proportion of week lost - PND IIIB	0,0%	0,0%	0,0%
Productivity loss in caregivers - Proportion of week lost - PND IV	29,8%	23,9%	35,6%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso Alnylam.