

Brasília, DF | setembro de 2026

Relatório de Recomendação

Vutrisirana sódica para tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Instituto de Pesquisa e Ensino de Avaliação de Tecnologia em Saúde - IPEATS

Cauê Freitas Monaco

Flavia Mori Sarti

Moacyr Roberto Cuce Nobre

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Nayra Thamires Alves Ramos

Maisa Gomes da Silva Pardo

Andrea Brígida de Souza

Revisão

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Nayara Castelano Brito

Cecília Menezes Farinasso

Coordenação

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni

Luciana Costa Xavier

Supervisão

Clementina Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: (i) Medicamentos, (ii) Produtos e Procedimentos e (iii) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, à alteração ou à exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias corridos, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação

final. Em seguida o processo é enviado para decisão da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do (a) Secretário (a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Relatório preliminar

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ATTR	Amiloidose por Transtirretina
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY)
BPS	Banco de Preços em Saúde
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EQ-5D / EQ-VAS	EuroQol 5 Dimensions / Escala Visual Analógica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
hATTR-PN	Amiloidose Hereditária Mediada por Transtirretina com Polineuropatia
KPS	Karnofsky Performance Status
LSMD	Diferença das Médias dos Mínimos Quadrados
mBMI	Modified Body Mass Index (índice de massa corporal modificado)
mITT	Modified Intention-to-Treat
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
mPND	Modified Polyneuropathy Disability Score
MS	Ministério da Saúde
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score — Lower Limbs
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life — Diabetic Neuropathy
NT-proBNP	Fração N-terminal do Pró-hormônio do Peptídeo Natriurético Tipo B
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PND	Polyneuropathy Disability Score
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
RoB 2	Risk of Bias versão 2
siRNA	Small Interfering RNA (RNA interferente pequeno)
SUS	Sistema Único de Saúde

Abreviatura	Significado
TTR	Transtirretina
VUT	Vutrisirana sódica

Relatório preliminar

QUADROS

Quadro 1. Correlação entre classificações de estágios clínicos da ATTRv-PN. 15

Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia. 20

Quadro 3. Preços da tecnologia avaliada. 21

Quadro 4. Custo de tratamento por paciente. 22

Quadro 5.estruturação da pergunta no formato “PICOS” pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante. 22

Quadro 6. Termos utilizados pela demandante nas estratégias de busca. 23

Quadro 7. PICOS (população, intervenção, comparação, “outcomes” [desfechos], “studies” [estudos]) conforme reestruturada pelo NATS 23

Quadro 8. Estudos incluídos e excluídos para análise 25

Quadro 9. Características dos ensaios incluídos neste relatório. 29

Quadro 10. Resumo dos achados de eficácia e segurança do estudo HELIOS-A (vutrisirana versus grupo placebo externo do estudo APOLLO). 35

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos de interesse 40

Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-utilidade de vutrisirana sódica comparada ao melhor cuidado de suporte (BSC). 42

Quadro 13. Características da análise de impacto orçamentário. 55

Quadro 14. Recomendações das agências de ATS. 58

Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia. 60

FIGURAS

Figura 1. Cenário proposto para incorporação.....19

Figura 2. Pontuações do Norfolk QOL-DN nos pacientes em estágio II de Coutinho 31

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....37

Figura 4. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde para amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia.....45

Figura 5. Plano de custo-efetividade da avaliação econômica para amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia estágio II. 54

TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais do estudo pivotal (modificado de Adams e cols., 2023(17)). 27

Tabela 2. Parâmetros demográficos e epidemiológicos do modelo. 47

Tabela 3. Proporção de pacientes, segundo ocorrência de transição de estado PND.....	47
Tabela 4. Matriz de probabilidade de transição por ciclo do modelo para pacientes sob tratamento com vutrisirana sódica e melhor cuidado de suporte (BSC), segundo estados PND.....	48
Tabela 5. Hazard <i>ratios</i> para mortalidade de pacientes, segundo estados PND.....	49
Tabela 6. Valores de utilidade.	49
Tabela 7. Valores de custos por semestre.	50
Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade.....	53
Tabela 9. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário.	56
Tabela 10. Análise de impacto orçamentário.	57

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	5
QUADROS.....	7
FIGURAS	7
TABELAS	7
SUMÁRIO	9
1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. CONTEXTO	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	36
8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	38
9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	42
10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	58
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	62
14. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL	63
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	65
13. REFERÊNCIAS.....	66

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia (hATTR-PN) em estágio II de Coutinho (equivalente a PND IIIa e IIIb), demandada pela Alnylam Brasil Farmacêutica Ltda, visando avaliar a possível incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde IPEATS (Instituto de Pesquisa e Ensino de Avaliação de Tecnologia em Saúde) em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesses em relação à matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: vutrisirana sódica (Amvuttra®)

Indicação: tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) em estágio 2.

Demandante: Alnylam Brasil Farmacêutica Ltda.

Introdução: A amiloidose por transtirretina (ATTRv) é uma doença rara causada por mutações no gene da transtirretina (TTR), uma proteína carreadora da tiroxina e do retinol que é produzida principalmente no fígado. Quando instável ela se dissocia em monômeros que se agregam em fibrilas amiloides, infiltrando tecidos. A polineuropatia amiloide por transtirretina (ATTRv-PN) é uma das manifestações clínicas mais relevantes.

A ATTRv-PN é uma doença progressiva e debilitante. Inicialmente os pacientes apresentam dor e disestesia nos membros inferiores. Posteriormente há perda motora relevante, necessidade de auxílio para deambulação evoluindo para incapacidade completa de locomoção, disfunção autonômica grave e, por fim, óbito (historicamente, sem tratamento a incapacidade progressiva e o óbito ocorrem em cerca de 10 anos). A incidência e a prevalência no Brasil são desconhecidas, mas estima-se que o país tenha >5.000 casos. A ATTRv-PN é clinicamente classificada de acordo com a capacidade de deambulação do paciente em três estágios de acordo com a classificação de Coutinho. O estágio II corresponde aos pacientes com comprometimento motor significativo e necessidade de auxílio para deambulação.

Não há tratamento curativo para as ATTR, e a conduta envolve tratamento de suporte e acompanhamento multi-especializado e multidisciplinar. O transplante hepático foi a primeira intervenção modificadora da doença utilizada, e posteriormente foram desenvolvidos novos medicamentos modificadores da doença, como os estabilizadores da TTR (ex.: tafamidis) e os silenciadores gênicos (dentre os quais a vutrisirana), que permitiram possibilidades alternativas para a desaceleração da evolução da doença como meta terapêutica.

Existem dois PCDT vigentes para as ATTR preconizando tafamidis meglumina para os pacientes com ATTRv-PN em estágio I de Coutinho, mas não há disponível no SUS nenhuma opção terapêutica modificadora da doença para os pacientes que progridem para os estágios II e III de neuropatia, ou que são diagnosticados já nesses estágios.

Histórico de recomendações da Conitec: A tecnologia foi submetida a avaliação para esta mesma indicação em 2024 (Relatório de Recomendação 964/2025), com recomendação de não incorporação. Para a presente análise a demandante não apresentou evidências científicas adicionais, trazendo como fato novo para a solicitação de avaliação uma proposta de preço com desconto de 73,78% sobre o PMVG livre de impostos (de agosto de 2025), o que representa um desconto de aproximadamente 20% em relação ao preço proposto em Consulta Pública na submissão anterior.

Pergunta: A vutrisirana sódica é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) em estágio 2 de Coutinho?

Evidências clínicas: Todas as evidências apresentadas pela demandante são provenientes do estudo “HELIOS-A”, (6 artigos, compreendendo a publicação principal, análises *post hoc* e uma comparação indireta). O HELIOS-A é um ensaio clínico randomizado de fase 3 aberto que comparou a vutrisirana à patisirana e a um grupo placebo externo proveniente de outro ensaio clínico (“APOLLO”) com seguimento de 18 meses, adotando-se análise de escore de propensão como forma de controle das diferenças entre os grupos. O N foi de 199, sendo 122 (22,9% dos quais em estágio II) no grupo da vutrisirana e 77 (42,8% dos quais em estágio II) no grupo placebo. O grupo tratado apresentou menor progressão da doença através de melhores pontuações estatisticamente significativas em escores de comprometimento neurológico (mNIS+7: -28,55 pontos [IC de 95%: -34,00 a -23,10]), incapacidade (ex: velocidade de marcha no teste de caminhada de 10m: +0,239 m/s [IC de 95%: 0,154 a 0,325]) e qualidade de vida relacionada à saúde (Norfolk QoL-DN: -21,0 pontos [IC de 95%: -27,1 a -14,9]), e um perfil de segurança aceitável, com menos eventos adversos graves no grupo da vutrisirana do que no grupo placebo externo (26% vs. 40%) e taxas similares de eventos adversos em geral (98% vs. 97%). Não foi possível correlacionar as pontuações dos escores a mudanças nos estágios de gravidade da neuropatia, não foram encontrados estudos relevantes quanto à eficácia em longo prazo, e no período de 18 meses não foi detectada diferença na mortalidade. O significado clínico desses achados não é claro, a avaliação do risco de viés com a ferramenta RoB 2

indicou risco de viés intermediário ou alto para todos os desfechos clínicos avaliados, e a certeza da evidência avaliada pelo GRADE foi considerada baixa ou muito baixa para todos os desfechos clínicos.

Avaliação econômica: A avaliação econômica apresentada foi via modelo de Markov para avaliação da custo-utilidade (ACU) da vutrisirana sódica comparada ao melhor cuidado de suporte (*best standard of care*, BSC) na perspectiva do SUS com horizonte temporal de vida inteira (até 25 anos) em ciclos de 6 meses e taxa de desconto anual de 5%. O custo direto anual do tratamento foi estimado em R\$ 475.936,44. Os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ's) foram o desfecho primário e os anos de vida ganhos foram desfecho secundário. A efetividade estimada correspondeu a 8,63 anos de vida adicionais (3,28 AVAQ's) com a medicação, enquanto o BSC correspondeu a 5,71 anos de vida adicionais (0,07 AVAQ's). O custo global apresentado para o tratamento foi de R\$ 2.018.845 com o medicamento, frente a um custo global de R\$ 66.940 para o BSC (custo adicional de R\$ 1.951.905 com a vutrisirana). A RCUI do medicamento em comparação ao BSC, portanto, foi R\$ 668.580 por ano de vida ganho, representando uma RCUI de R\$ 608.075/AVAQ.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A AIO apresentada considerou o tratamento com vutrisirana sódica em comparação ao BSC para o tratamento de pacientes em estágio II no SUS em um horizonte de cinco anos (2026-2030). A estimativa da população elegível empregou abordagem por demanda aferida, a partir do Relatório de Recomendação nº 964/2025, com base em consulta às secretarias de saúde sobre demandas judiciais por medicamentos de indicação similar. A projeção de demanda inicial no primeiro ano (n=311) foi seguida de aplicação de taxas moderadas de evolução anual, atingindo 318 pacientes no quinto ano (2030). O impacto orçamentário incremental estimado para cinco anos (2026-2030) foi de aproximadamente 398 milhões de reais (R\$ 55.042.288 em 2026; R\$ 69.392.642 em 2027; R\$ 84.278.271 em 2028; R\$ 82.845.815 em 2029; R\$ 106.601.944 em 2030), variando de 303 milhões a 489 milhões conforme cenários alternativos de evolução da participação de mercado. Este impacto provavelmente está subestimado devido à existência de limitações importantes na avaliação econômica: incerteza no cálculo da população elegível, desconsideração dos custos diretos por eventos adversos do tratamento, e uso de premissas e parâmetros do modelo propensos a viés.

Recomendações internacionais: Constatou-se que as agências de ATS ANMAT (Argentina), CDA-AMC (Canadá), NICE (Reino Unido), PBAC (Austrália), SMC (Escócia) e TLV (Suécia) recomendam a vutrisirana como uma opção para o tratamento da ATTRv-PN em adultos. As recomendações, em geral, se baseiam nas características da doença e na escassez de tratamentos específicos, apesar das incertezas sobre seu benefício clínico, e estão vinculadas a condicionantes.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia. São elas: eplintersena (inibidor da transtirretina; inibidor do gene TTR), diflunisal e nudesirana (moduladores de transtirretina); ziclumerana (inibidor do gene TTR). A eplintersena está registrada para a indicação na FDA, EMA e Anvisa. O diflunisal está registrado para a indicação na EMA. As demais tecnologias estão em fase 3 de pesquisa clínica.

Considerações finais: As evidências de eficácia e segurança da vutrisirana baseiam-se integralmente em um único ensaio aberto com placebo externo ajustado por escore de propensão. Apesar de melhoras estatisticamente significativas em 18 meses em escores de comprometimento neurológico, incapacidade e qualidade de vida, diminuição da TTR sérica e perfil de segurança aceitável, o significado clínico desses achados é incerto. Não foi possível determinar a correlação entre os escores medidos e os estágios da doença, não foi detectada diferença na mortalidade e não foram identificados dados de longo prazo sobre esses desfechos clinicamente relevantes. O risco de viés foi classificado como intermediário a alto (RoB 2) e a certeza da evidência como muito baixa a baixa (GRADE) em todos os desfechos avaliados. A razão de custo-utilidade incremental (R\$ 608.075/QALY) supera em cerca de cinco vezes o limiar de exceção para doenças raras (R\$ 120.000/QALY), com modelagem enviesada a favor da tecnologia e impacto orçamentário de R\$ 398,2 milhões em cinco anos provavelmente subestimado. A tecnologia já recebera recomendação de não incorporação para esta indicação no Relatório nº 964/2025. O único fato novo é a proposta de preço (desconto de 73,78% sobre o PMVG de agosto/2025 condicionado a isenções tributárias), sem qualquer evidência científica de eficácia adicional apresentada — de modo que as incertezas que fundamentaram aquelas decisões permanecem. Ainda que o desconto melhore a custo-efetividade, é insuficiente para aproximá-la dos limiares da Conitec e não resolve as fragilidades das evidências e da modelagem; as recomendações favoráveis de agências internacionais são condicionadas e reconhecem as mesmas incertezas.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 32/2026 permaneceu aberta de 9 a 19 de março de 2026 e recebeu oito

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

inscrições. O paciente selecionado, com amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia, relatou que, após duas doses de vutrisirana, apresentou melhora da mobilidade, das tonturas, dos sintomas gastrointestinais e do sono, sem eventos adversos relevantes, com recuperação parcial da autonomia e melhora da qualidade de vida.

Discussão do Comitê de Medicamentos da Recomendação Inicial: O Comitê reconheceu a gravidade da doença, a ausência de terapia farmacológica modificadora disponível no SUS para pacientes no estágio 2 e o potencial benefício da vutrisirana na preservação da funcionalidade. Entretanto, foram ressaltadas incertezas decorrentes do desenho aberto do estudo HELIOS-A, do uso de controle externo do estudo APOLLO e da comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) com o tafamidis, especialmente devido às diferenças entre as populações, à ausência de comparação direta e ao reduzido tamanho efetivo da amostra após a ponderação. Também foram discutidas limitações da avaliação econômica, a elevada razão de custo-utilidade incremental, as incertezas na estimativa da população elegível e o impacto orçamentário, além da necessidade de avaliar conjuntamente os estágios 1 e 2 e de estabelecer critérios de início, monitoramento e continuidade do tratamento.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 155ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de setembro de 2026, deliberaram por maioria simples, emitir recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II no Sistema Único de Saúde – SUS. A recomendação se baseia nas incertezas quanto ao benefício clínico incremental da vutrisirana e na elevada incerteza quanto à sua relação de custo-utilidade e ao impacto orçamentário para o SUS.

4. CONTEXTO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As amiloidoses sistêmicas são doenças raras caracterizadas pela proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido a mutação ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias e acabam por se depositar como fibrilas de amiloide no interstício tecidual, causando disfunção de diversos órgãos. Dentre as formas hereditárias destaca-se a amiloidose por transtirretina (ATTRv), causada por mutações autossômicas dominantes no gene da proteína transtirretina (TTR). A TTR, produzida principalmente no fígado, é carreadora da tiroxina e do retinol. Quando mutada ou instável, dissocia-se em monômeros que se agregam em fibrilas amiloides, infiltrando tecidos(1–3).

A polineuropatia amiloide por transtirretina (ATTRv-PN) é uma das manifestações clínicas mais relevantes. Os critérios diagnósticos envolvem(1,2):

- História familiar sugestiva ou confirmação genética de mutação no gene da TTR.
- Sintomas neurológicos progressivos, como disautonomias, dor, parestesias, perda das sensibilidades térmica e dolorosa, posteriormente seguidos de fraqueza e atrofia muscular.
- Evidência histológica de depósitos amiloides em biópsias de nervos ou de outros tecidos.

A ATTRv-PN é uma condição progressiva e debilitante. No estágio inicial, os pacientes apresentam dor e alterações sensoriais nos membros inferiores. Posteriormente há perda motora relevante, necessidade de auxílio para locomoção e comprometimento da autonomia. Ela evolui para incapacidade completa de deambulação, disfunção autonômica grave (incontinência urinária e fecal, disfunção erétil, alterações gastrointestinais) e óbito. Além da neuropatia podem ocorrer também manifestações cardíacas (bloqueios de condução, arritmias, insuficiência cardíaca), renais (síndrome nefrótica), oculares (opacidades, glaucoma, olho seco) e do sistema nervoso central (angiopatia amiloide cerebral). Essas complicações ampliam o impacto da doença sobre a qualidade de vida e a sobrevida.

A ATTRv-PN é clinicamente classificada de acordo com a capacidade de deambulação do paciente, em três estágios, de acordo com a classificação de Coutinho, ou em quatro estágios, de acordo com o escore de incapacidade da neuropatia periférica modificado (mPND) (Quadro 1).

Quadro 1. Correlação entre classificações de estágios clínicos da ATTRv-PN.

Estágio de Coutinho	Estágios mPND
Estágio 0: paciente assintomático	-
Estágio I: neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores; comprometimento motor leve; deambulação sem auxílio.	Estágio I: distúrbios sensoriais, mas com capacidade de locomoção preservada (sem comprometimento motor).
	Estágio II: dificuldade de deambulação, porém sem necessidade de auxílio para a marcha.
Estágio II: comprometimento motor moderado; é necessário auxílio para marcha; neuropatia progride para membros superiores e tronco; amiotrofia nos membros superiores e inferiores.	Estágio IIIa: é necessária uma bengala ou muleta para deambulação.
	Estágio IIIb: são necessárias duas bengalas ou muletas para deambulação.
Estágio III: estágio terminal; paciente acamado ou em cadeira de rodas; neuropatia sensorial, motora e autonômica grave generalizada.	Estágio IV: paciente dependente de cadeira de rodas ou acamado.

Fontes: Conitec - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina; Relatório de Recomendação n.964.

O estágio II de Coutinho da ATTRv-PN corresponde aos pacientes que apresentam comprometimento motor significativo, necessitando de auxílio para deambulação (uso de bengala, muletas ou apoio constante). Esse ponto representa uma evolução a partir dos sintomas sensoriais iniciais para uma polineuropatia sensitivo-motora mais grave, com perda funcional progressiva. Historicamente sem tratamento, a ATTRv-PN gera incapacidade progressiva e óbito em cerca de 10 anos após o início dos sintomas (3).

4.2. Prevalência e incidência

A amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia (hATTR-PN) constitui uma doença rara e de prevalência mundial heterogênea, o que, somado à escassez de estudos dedicados a essa população, limita a precisão das estimativas epidemiológicas disponíveis (4). Endêmica em Portugal, na Suécia e em regiões específicas do Japão, ela já foi relatada em 36 países ao redor do mundo. Em âmbito global, estima-se que aproximadamente 1 em cada 100.000 habitantes seja diagnosticado com amiloidose familiar relacionada à transtirretina, mas essa faixa de prevalência comumente aceita não parece ter sido determinada de forma formal ou transparente. Os dados sobre a prevalência fora das três áreas endêmicas mencionadas são escassos, e reconhece-se que as estimativas epidemiológicas para a doença são prejudicadas pelo subdiagnóstico e por diagnósticos incorretos decorrentes do conhecimento insuficiente sobre a doença e de um quadro clínico que envolve manifestações inespecíficas, características também de doenças mais comuns (4,5). A mais abrangente revisão da literatura sobre o tema, que sintetizou as evidências epidemiológicas referentes aos países com focos endêmicos notificados e as extrapolou para os países com casos relatados, mas sem estimativas de prevalência publicadas, estimou uma prevalência mundial de 10.186 indivíduos afetados (variando de 5.526 a 38.468 indivíduos)(5).

A epidemiologia da doença apresenta marcada variabilidade geográfica, com a incidência estimada em 8,7 casos por milhão de habitantes ao ano em Portugal(6) e em apenas 0,3 casos por milhão nos Estados Unidos(5). Essa heterogeneidade decorre, em grande parte, do caráter endêmico da ATTRv-PN em determinadas populações: Portugal, Japão e Suécia constituem focos reconhecidamente endêmicos, condição que provavelmente também se estende a

Chipre, Maiorca e Brasil(4). Em todas essas regiões, e particularmente nas áreas endêmicas, a variante Val30Met corresponde à mutação mais frequentemente identificada (4).

No Brasil, a incidência e a prevalência exatas da ATTRv-PN permanecem desconhecidas, circunstância que dificulta o dimensionamento acurado da carga da doença no país. O histórico de colonização portuguesa e a intensa miscigenação populacional conferem ao território a condição de área potencialmente endêmica, sendo a melhor estimativa disponível na literatura de cerca de 5.000 indivíduos afetados (3,5). À semelhança do observado em Portugal, a variante Val30Met predomina na população brasileira, achado atribuído à marcante influência da colonização portuguesa; no Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS), conduzido entre 2008 e 2016, 91,9% dos pacientes brasileiros diagnosticados apresentavam essa mutação, com mediana de idade ao início dos sintomas de 32,5 anos (7).

Dados provenientes de centros de referência reforçam esse perfil epidemiológico. O registro do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) contabilizou, entre 1991 e 2017, 237 casos de hATTR (131 do sexo masculino), dos quais 92,4% eram portadores da variante Val30Met (1). De modo concordante, coorte conduzida pela Universidade de São Paulo entre abril de 1993 e julho de 2000 avaliou 44 pacientes — 27 do sexo feminino (55%) —, todos portadores da mutação Val30Met e com início dos sintomas predominantemente antes dos 40 anos (mediana de 32 anos). Nessa casuística, as mulheres manifestaram os primeiros sintomas mais tardiamente do que os homens (33 e 27 anos, respectivamente). Conclui-se que a expressão fenotípica da doença no Brasil assemelha-se à descrita em Portugal, caracterizando-se pela elevada penetrância (8).

4.3. Diagnóstico

O diagnóstico da ATTR-PN combina a suspeita clínica baseada em sintomas neurológicos progressivos e manifestações sistêmicas, a confirmação genética ou histológica, além de exames complementares e de exames diferenciais para excluir outras neuropatias (1,2).

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora periférica progressiva associada a pelo menos um dos seguintes sinais é sugestiva para uma suspeita clínica de ATTR-PN:

- histórico familiar de neuropatia;
- disfunção autonômica precoce (ex.: disfunção erétil ou hipotensão postural);
- comprometimento cardíaco (cardiomiopatia, hipertrofia, bloqueio atrioventricular, arritmia);
- alterações gastrointestinais (diarreia, constipação alternada, perda de peso inexplicada);
- síndrome do túnel do carpo bilateral, especialmente se presente em outros familiares;
- anormalidades renais (albuminúria ou azotemia leve);
- opacidade do vítreo.

Uma rápida progressão da doença e a ausência de resposta a imunomoduladores são sinais adicionais. Recomenda-se também a avaliação funcional por meio do *Polyneuropathy Disability Score* (PND) e do *Neuropathy Impairment Score* (NIS). A confirmação diagnóstica da forma hereditária exige a presença de uma variante patogênica no gene da TTR acompanhada de sintomatologia compatível.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Recomenda-se a realização de eletromiografia com estudos da condução nervosa para caracterizar a neuropatia (1,2). Para o diagnóstico laboratorial recomenda-se a biópsia de um órgão afetado (glândula salivar, tecido adiposo, nervo ou reto), com coloração por Vermelho Congo e análise em microscópio de polarização, ressaltando-se que resultados negativos não descartam a doença, mas a biópsia é útil para determinar o início da ATTR-PN.

A confirmação genética é realizada por sequenciamento completo do gene TTR, identificando variantes patogênicas, a qual deve ser realizada tanto nos pacientes sintomáticos quanto em familiares assintomáticos, com um aconselhamento genético adequado. A ATTR-PN deve ser diferenciada de outras polineuropatias de fibras finas, como:

- hanseníase e diabetes, que são as mais comuns;
- polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas (PDIC), as quais podem emular a ATTR-PN;
- amiloidose AL (de cadeias leves de imunoglobulina), cujo tratamento é distinto (1,2).

4.4. Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

A amiloidose hereditária associada à transtirretina com polineuropatia (ATTR-PN) é uma doença rara de origem genética e, portanto, está diretamente contemplada pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e pelas Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS (9).

Na prática, dado o caráter multissistêmico e de alta complexidade da ATTR-PN, o atendimento é realizado predominantemente em hospitais universitários federais e estaduais e em serviços especializados incentivados pelo MS. Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito, prioritariamente, na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS e, se houver necessidade, o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidades.

O medicamento tafamidis meglumina está padronizado (1,2,10) pelo MS para o tratamento das amiloidoses associadas à transtirretina (CID-10 E85.1 — Polineuropatia Amiloidótica Familiar), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), na apresentação de 20 mg (cápsula). Ele é disponibilizado pelas Secretarias Estaduais de Saúde aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) vigentes.

O primeiro PCDT para a PAF, ainda vigente, foi publicado em outubro de 2018(2). Ele preconiza que, para uso do tafamidis meglumina 20 mg, os pacientes devem apresentar PAF sintomática em estágio inicial (estágio I de Coutinho) e não terem sido submetidos a transplante hepático. O PCDT mais recente foi publicado em julho de 2025(1). Esse novo PCDT ampliou o escopo anterior, restrito à polineuropatia, para incluir também a cardiopatia amiloidótica, mantendo o tafamidis meglumina 20 mg para os pacientes em estágio I de Coutinho e incluindo o tafamidis 61 mg para o tratamento de pacientes com cardiomiopatia associada à TTR (selvagem ou hereditária), classe NYHA II ou III e idade acima de 60 anos, sendo que os pacientes com amiloidose familiar hereditária com comprometimento misto (neurológico e cardíaco) já em uso de tafamidis meglumina 20 mg podem migrar para o tafamidis 61 mg, caso seja a escolha terapêutica da equipe médica e respeitados os demais critérios de inclusão.

Para os pacientes em estágio I que, mesmo em uso de tafamidis meglumina 20 mg ou tafamidis 60 mg, tiverem progressão da doença, os PCDT preconizam como opção terapêutica modificadora da doença o transplante hepático, caso indicado, e terapias de suporte. Para os pacientes nos estágios II e III de Coutinho, não há terapia modificadora da doença preconizada nos PCDT, sendo esses pacientes assistidos com terapias de suporte.

4.5. Posição da tecnologia no curso do tratamento

Não há tratamento curativo para as ATTR, e o tratamento é complexo e requer atenção integral envolvendo tratamento de suporte e acompanhamento por equipe multidisciplinar, incluindo intervenções como fisioterapia, nutrição, tecnologia assistiva, terapia farmacológica e cirurgias, além de medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica. O transplante hepático foi a primeira intervenção modificadora da doença usada desde os anos 1990, e na década de 2010 começaram a surgir novas terapias farmacológicas potencialmente modificadoras da doença: o diflunisal (um anti-inflamatório não esteroide que é estabilizador não seletivo da TTR), os estabilizadores seletivos da TTR (por exemplo, tafamidis), e os silenciadores gênicos (inotersena, eplontersena, patisirana e vutrisirana), que permitiram possibilidades alternativas ao transplante hepático para desaceleração da evolução da doença como meta terapêutica, e que demonstraram resultados preliminares favoráveis em ensaios clínicos (1,3).

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com ATTR e suas famílias geralmente requerem apoio psicológico e social a partir do diagnóstico. Deve-se oferecer aconselhamento genético a todas as famílias e aos pacientes, e é crucial que a equipe multiprofissional acompanhe o paciente de modo continuado, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, realizando os encaminhamentos aos especialistas conforme necessário e coordenando o atendimento integral ao paciente.

O PCDT recomenda o uso de tafamidis meglumina 20 mg para o tratamento de pacientes adultos sintomáticos em estágio inicial (estágio I de Coutinho, correspondente aos estágios mPND I e II) não submetidos a transplante hepático devido ao seu perfil de segurança, eficácia na estabilização da TTR e na redução da progressão da doença, e associação com manutenção ou melhora do estado nutricional. Os pacientes em uso desse medicamento devem ser acompanhados em centros de referência sempre que possível e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser encaminhados para transplante hepático conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente, se indicado.

Após o início do tratamento com tafamidis recomendam-se avaliações clínicas e laboratoriais e acompanhamento por equipe multiprofissional periódica (pelo menos semestral), preferencialmente em um Centro de Referência, de maneira a assegurar um diagnóstico e um acompanhamento adequados.

O PCDT preconiza que os pacientes que permanecerem com doença estável após 12 meses de tratamento devam continuar o uso do tafamidis. Já os pacientes que apresentarem progressão da doença devem ser avaliados para receber opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

No entanto, o PCDT não preconiza nenhuma opção terapêutica modificadora da doença para os pacientes que progridem para os estágios II e III da classificação de Coutinho da neuropatia, ou que forem diagnosticados já nesses estágios.

Em relação aos outros medicamentos modificadores da doença comercialmente disponíveis, a Conitec já avaliou a incorporação dos medicamentos inotersena(11,12) e patisirana(13), conforme Relatórios de Recomendação nº 799(11), nº 800(13) e nº 922(12) com recomendação final de não incorporação, e também já avaliou a incorporação da própria vutrisirana para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II, conforme Relatório de Recomendação nº 964/2025(14) e obteve recomendação final de não incorporação. Portanto, o uso destes medicamentos não é preconizado no PCDT.

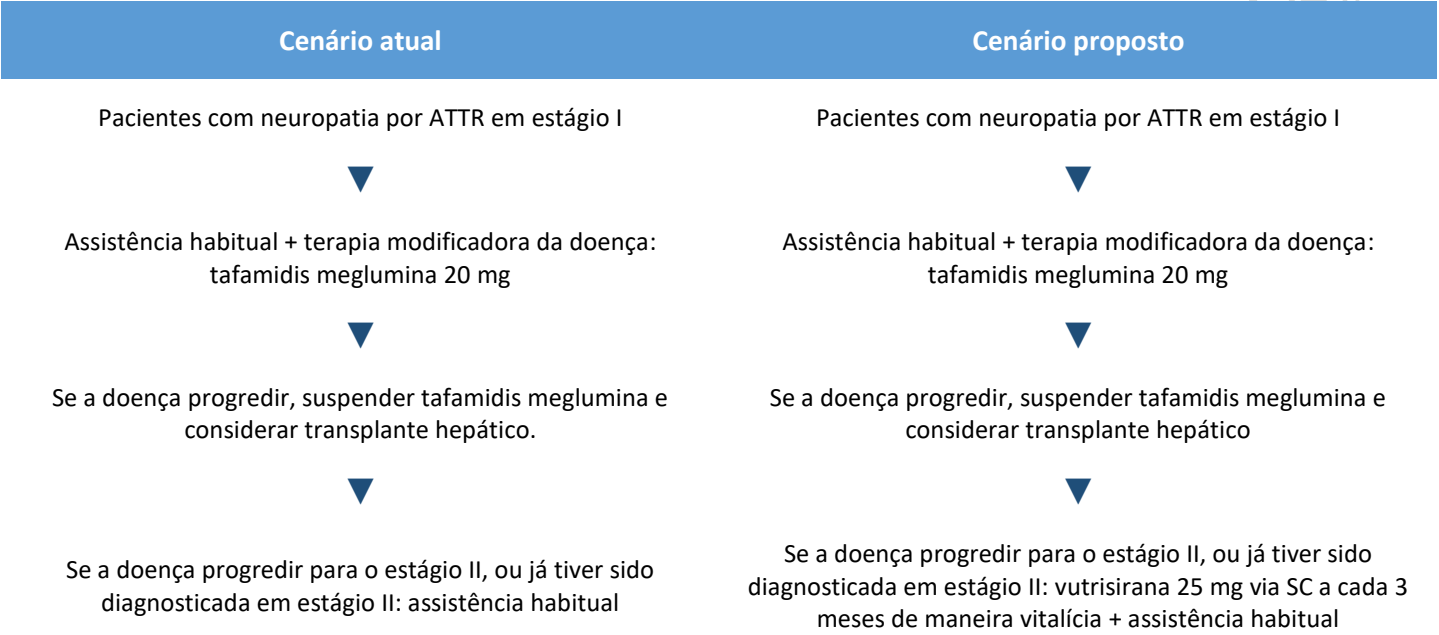


Figura 1. Cenário proposto para incorporação.

Fonte: dossiê da demandante.

4.6. Histórico de recomendações da Conitec

Em 2024 a vutrisirana sódica foi submetida para avaliação visando à incorporação para esta mesma indicação, tendo sido avaliada no Relatório de Recomendação 964, de 2025(14), publicado após análise na 134ª Reunião Ordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos(15), realizada em 03/10/2024, e na 22ª Reunião Extraordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos(16), realizada em 16/12/2024.

Os membros do plenário presentes na 134ª Reunião Ordinária deliberaram, por unanimidade, encaminhar para consulta pública com recomendação de não incorporação da vutrisirana sódica, dado o alto grau de incerteza das evidências sobre a magnitude do efeito, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) da ordem de mais de R\$ 1,1 milhão e um impacto orçamentário incremental de mais de R\$ 140 milhões por ano, considerando-se ainda que as estimativas da população elegível à tecnologia poderiam levar a um impacto orçamentário real bem maior que o estimado. Na 22ª Reunião Extraordinária da Conitec, a demandante propôs um novo preço para incorporação, de 65,75% de desconto (PMVG 18% = R\$ 207.567,94 e PMVG sem impostos = R\$ 147.894,90, sendo que na proposta inicial havia sido proposto

desconto de 49,36% sobre o PMVG 18% ou sobre a aquisição por importação direta) atrelado a um volume de aquisição respeitando o *market-share* do modelo pelo prazo de 5 anos, argumentando que, com o aumento do número da população elegível à tecnologia, o novo preço proposto neutralizaria e diminuiria o impacto orçamentário para aproximadamente R\$ 60,7 milhões no primeiro ano e R\$ 495,3 milhões (PMVG 18%) no acumulado em 5 anos. Após extensa discussão, amplamente pautada pela RCU e pelo impacto orçamentário, os membros do plenário presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da vutrisirana sódica para esta indicação.

Para a presente análise, o demandante não apresentou evidências científicas adicionais em relação à demanda anterior, trazendo como fato novo para a solicitação uma nova proposta de preço com um desconto de 73,78% sobre o PMVG livre de impostos, o que representa um desconto de aproximadamente 20% em relação ao preço proposto na submissão anterior.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A vutrisirana sódica é um RNA interferente pequeno (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 da TTR. Através do processo de interferência no RNA, a vutrisirana causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, o que leva a uma grande redução dos níveis séricos da TTR, resultando em uma consequente redução no processo de formação de depósitos amiloides nos tecidos.

A vutrisirana sódica é de administração direta por parte de um profissional de saúde por via subcutânea à dose de 25mg a cada três meses (ou seja, 4 vezes ao ano) através de uma seringa pré-preenchida sem necessidade de uso de pré-medicação ou de monitoramento hematológico. Seu armazenamento pode ser realizado em geladeira (2 a 8°C) ou em temperatura ambiente (até 30°C), o que representa uma facilitação logística adicional. Ela é contraindicada apenas para pacientes com histórico de hipersensibilidade grave a seu fármaco ou excipientes. As características da tecnologia em questão são apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Vutrisirana sódica
Nome comercial	AMVUTTRA®
Apresentação	Cartucho contendo uma seringa de uso único preenchida com 0,5 ml de solução (25 mg de vutrisirana – 25mg/0,5mL em solução injetável). Deve ser armazenado em temperatura entre 2°C e 30°C, sem congelar
Detentor do registro	Specialty Pharma Goiás Ltda
Fabricante	Alnylam Brasil Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada*	Tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) com polineuropatia em adultos; tratamento da amiloidose do tipo selvagem ou hereditária por transtirretina com cardiomiopatia em adultos
Indicação proposta	Tratamento de pacientes portadores de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) em adultos com polineuropatia em estágio II de Coutinho

Posologia	25 mg a cada três meses
Forma de administração	Administrado por profissional de saúde por via subcutânea
Duração de uso	Por tempo indeterminado (tratamento de uso contínuo, com administração trimestral enquanto houver benefício clínico e conforme avaliação médica)
Registro	Número 193610004, publicado em 02/12/2022
Patente	BR112014011896 (produto [macromolécula]), vigência prevista até 16/11/2032) e BR112018000542 (produto (macromolécula), vigência prevista até 28/07/2036)
Contraindicações	Histórico de hipersensibilidade grave à vutrisirana ou aos seus excipientes
Precauções e advertências	O tratamento com vutrisirana sódica leva a uma diminuição nos níveis de vitamina A sérica. Recomenda-se suplementação na quantidade diária recomendada de vitamina A e encaminhamento a um oftalmologista se o paciente desenvolver sintomas oculares sugestivos de deficiência dessa vitamina; Não há dados sobre o uso da vutrisirana sódica em gestantes (categoria C de gravidez) e, portanto, ela não é recomendada para uso durante a gestação. Sua prescrição para mulheres em idade fértil deve ser acompanhada de métodos anticoncepcionais adequados, com orientação sobre os riscos de seu uso e acompanhamento médico rigoroso
Eventos adversos	Dispneia (comum), artralgia (muito comum), dor nas extremidades (muito comum), reação no local da injeção (comum).

Fonte: Bula do medicamento.

5.1. Preço proposto para a tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas (Quadro 3).

Foi proposto pela demandante um novo cenário de preço com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com vigência de agosto de 2025. No entanto, esse preço foi revisado em 05/06/2026, e houve aumento do preço.

A demandante propõe aquisição por meio de importação direta com compromisso de firmar contrato de fornecimento do medicamento ao MS por importação direta, associada à não incidência de ICMS e PIS/COFINS quando aplicável, e um desconto de 73,78% sobre o preço máximo de venda ao governo (PMVG) vigente em agosto de 2025 livre de impostos. O preço unitário considerado neste cenário foi de R\$ 118.984,11 por seringa preenchida contendo 50 mg/ml x 0,5 ml (o PMVG foi revisado em 05/06/2026, e sobre ele o desconto representa 76,59%).

Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), e o preço praticado pelo Departamento de Logística em Saúde e inseridas no banco de preços em saúde (BPS) está apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Preços da tecnologia avaliada.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ¹	Preço praticado em compras públicas ²	Preço proposto
Vutrisirana sódica - seringa preenchida contendo 50 mg/ml x 0,5 ml	R\$ 643.427,52	R\$ 639.303,91	R\$ 118.984,11

1. Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED. Acesso em 05/06/2026)
2. Banco de Preços em Saúde: considerou-se o menor preço das últimas compras públicas (01/01/2025 e 31/05/2026): https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html

Quadro 4. Custo de tratamento por paciente.

Medicamentos	Dosagem Unitária	Preço unitário	Quantidade (ano)	Custo anual por paciente
Vutrisirana sódica	25mg	R\$ 118.984,11	4	R\$ 475.936,44

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Seguindo o objetivo do relatório de analisar as evidências científicas apresentadas pela Alnylam Brasil Farmacêutica Ltda. sobre a eficácia e a segurança da vutrisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) em estágio II visando avaliar sua solicitação de incorporação no SUS, realizou-se uma avaliação crítica minuciosa das evidências submetidas pela demandante, além de uma nova busca a literatura para fins verificação da completude da busca apresentada pelo demandante.

6.1. Pergunta de pesquisa

O demandante propôs a seguinte pergunta de pesquisa: “A vutrisirana sódica é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II de Coutinho (PND IIIa e IIIb)?”, tendo-a estruturado no formato PICOD (população, intervenção, comparação, "outcomes" [desfechos] e “studies” [estudos]) da seguinte maneira:

Quadro 5. estruturação da pergunta no formato “PICOS” pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.

População	Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II de Coutinho (PND IIIa e IIIb)
Intervenção (tecnologia)	Vutrisirana sódica
Comparador	Sem restrição de comparador
Desfechos (outcomes)	Eficácia (incapacidade, comprometimento neurológico, velocidade da marcha, status nutricional), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde) ou segurança
Estudos	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados

6.2. Busca por evidências

O demandante relatou ter realizado buscas por revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a vutrisirana sódica no tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II até novembro de 2025 nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE, LILACS e Embase,

além de buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados, Google® e outras ferramentas online e de ter complementado as buscas eletrônicas com buscas manuais nas referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Com base na pergunta “PICOS”, o demandante definiu a seguinte estratégia de busca:

Quadro 6. Termos utilizados pela demandante nas estratégias de busca.

Base	Linha da Intervenção
PUBMED	("vutrisiran" OR "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alntrsc02" 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 "alntrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran" OR "vutrisiran sodium"
EMBASE	'vutrisiran'/exp OR 'aln 65492' OR 'aln ttrsc02' OR 'aln65492' OR 'alntrsc02' OR 'amvuttra' OR 'sodium vutrisiran' OR 'votrisiran' OR 'vutrisiran' OR 'vutrisiran sodium'

Fonte: dossiê do demandante.

Ainda que não tenha se restringido ao estágio II da neuropatia e o processo de escolha dos desfechos de eficácia não tenha sido explicitado, busca foi considerada de abrangência adequada tendo-se em vista a raridade da doença em questão e a importância dos desfechos clínicos para o cenário de avaliação. Além disso, para fins de verificação e completude o NATS realizou uma nova busca no dia 04 de junho de 2026 nas bases MEDLINE (via Pubmed), Embase, LILACS e Cochrane Library com reorganização da pergunta caracterizando os desfechos interesse em primários e secundários conforme quadro abaixo:

Quadro 7. PICOS (população, intervenção, comparação, "outcomes" [desfechos], "studies" [estudos]) conforme reestruturada pelo NATS

	Pergunta do demandante	Pergunta reestruturada pelo NATS
População	Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II de Coutinho (PND IIIa e IIIb)	Idem
Intervenção (tecnologia)	Vutrisirana sódica	Vutrisirana sódica
Comparador	Sem restrição de comparador	Placebo
Desfechos (outcomes)	Eficácia (incapacidade, comprometimento neurológico, velocidade da marcha, status nutricional), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde	Desfechos primários: -Progressão do comprometimento neurológico (mNIS+7). -Qualidade de vida relacionada à neuropatia (Norfolk QoL-DN) Desfechos secundários: -Capacidade de marcha (10-MWT). -Incapacidade funcional (R-ODS). -Estado nutricional (mBMI). -Redução dos níveis séricos de transtirretina (TTR). -Mortalidade e/ou hospitalizações por todas as causas. -Segurança: eventos adversos (EA), eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) e eventos adversos graves (EAG).
Estudos	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados	Idem

Quadro 7: estruturação da pergunta no formato “PICOS”. Fonte: dossiê da demandante.

Os critérios de inclusão utilizados foram os mesmos do demandante: ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas de ECRs (com ou sem meta-análise) desfechos clínicos de eficácia e segurança em pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II em uso de vutrisirana sódica. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: desenhos de estudo outros que não os descritos acima, revisões narrativas, estudos observacionais e ensaios que avaliassem exclusivamente desfechos laboratoriais.

A busca do NATS com utilização da mesma terminologia utilizada pelo demandante para as bases (descrita no Quadro 6) retornou 760 citações (151 na MEDLINE/Pubmed, 511 na Embase, 15 na LILACS e 83 na Cochrane Library). Após a exclusão das duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão, restaram 20 citações, cuja elegibilidade foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando o aplicativo Mendeley. Por consenso, nenhum deles foi considerado pertinente para análise, procedendo-se à

avaliação crítica minuciosa das evidências submetidas pela demandante.

6.3. Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando o aplicativo Mendeley. Por consenso, nenhum deles foi considerado pertinente para análise. Os estudos incluídos e os motivos estão listados no Quadro 8 a seguir.

Quadro 8. Estudos incluídos e excluídos para análise.

Estudos incluídos pelo demandante e selecionados para leitura	AVALIAÇÃO DO NATS	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Adams e cols., 2023(17)	X	
Obici e cols., 2023(18)	X	
Garcia-Pavia e cols., 2024(19)	X	
Luigetti e cols., 2024(20)	X	
Witteles e cols., 2025(21)	X	
Merkel e cols., 2023(22)		Comparação indireta com medicação que não está incorporada para o estágio II

Merkel et al., 2023(22), submetido pelo demandante, é uma comparação indireta entre a vutrisirana sódica e o tafamidis que também se baseou nos resultados do estudo HELOS-A. Ele não foi considerado para avaliação por ser uma comparação indireta com uma medicação que não está incorporada para os pacientes em estágio II.

6.4. Caracterização dos estudos selecionados

Adams e cols., 2023 – estudo pivotal (HELIOS-A)(17)

Todas as evidências apresentadas pelo demandante são provenientes do estudo “HELIOS-A”(17), um ensaio clínico randomizado de fase III, aberto, que comparou a vutrisirana com a patisirana e um grupo placebo externo proveniente de outro ensaio clínico, o “APOLLO”(23), projetado para comparar a patisirana a um placebo.

O desfecho primário do estudo foi avaliar a mudança no escore *Modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7), uma pontuação atribuída a itens do exame físico neuromuscular (elaborada para uso por um médico especialista) para avaliar fraqueza, perda de reflexos e perda de sensibilidade. no grupo da vutrisirana em comparação ao grupo placebo do ensaio APOLLO(23) a 9 meses de acompanhamento. Este desfecho foi publicado por Adams(17)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

juntamente com os desfechos secundários pré-especificados de pontuação no escore mNIS+7 a 18 meses, pontuação no questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN, um questionário autorrelatado desenvolvido para avaliar a qualidade de vida na polineuropatia diabética e validado para uso na ATTRv-PN) aos meses 9 e 18, velocidade de marcha medida pelo teste da caminhada de 10 metros aos meses 9 e 18, status nutricional medido pelo índice de massa corporal modificado (IMCm, obtido pela multiplicação do IMC pelo valor da albumina sérica) a 18 meses, e incapacidade medida pela *Rasch-built Overall Disability Scale* (R-ODS, outro questionário autorrelatado, desenvolvido para avaliar incapacidade funcional) a 18 meses, além de dados de segurança. Os outros estudos submetidos pela demandante, analisados mais adiante neste relatório, são análises exploratórias post-hoc do mesmo ensaio publicadas posteriormente por pesquisadores do mesmo grupo, sob financiamento da fabricante da vutrisirana.

Foram incluídos pacientes com idades entre 18 e 85 anos, com diagnóstico de hATTR e neuropatia (pontuação basal no *Neuropathy Impairment Score* [NIS] - um extenso escore composto de 244 pontos que avalia a força muscular, os reflexos e a sensação nos membros superiores e inferiores em que valores maiores indicam maior comprometimento neurológico - entre 05 e 130), escore de PND $\leq$ IIIb, escore de status funcional de Karnofsky $\geq$ 60%, e com funções renal e hepática adequadas. Foram excluídos os pacientes com uso prévio de silenciadores genéticos da TTR.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 3:1 para receberem vutrisirana sódica 25 mg por via 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(23) foi utilizado como comparador externo para controle do desfecho primário e da maioria dos desfechos secundários e exploratórios.

Ambos os estudos, HELIOS-A(17) e o APOLLO(23) apresentaram desfechos e critérios de elegibilidade similares, sendo, no entanto, importante salientar que a comparação entre o grupo da vutrisirana e o grupo do placebo não é uma comparação entre grupos randomizados no mesmo estudo, mas sim randomizados dentro de cada estudo, o que introduz risco de viés no processo de randomização e ao mesmo tempo não carrega o risco viés de seleção por completo por terem sido aleatorizados dentro do seu estudo.

No total foram analisados 164 pacientes (122 no grupo vutrisirana e 42 no grupo patisirana) e foram incluídos mais 77 pacientes para o grupo do placebo externo provenientes do estudo APOLLO(23). Em um ensaio clínico randomizado é de extrema importância a comparação das características basais dos pacientes, e, neste caso, a análise é feita com um grupo placebo externo, ou seja, de outro estudo, as características basais se tornam ainda mais críticas.

A mediana de idade foi próxima dos 60 anos; os pacientes do sexo masculino estavam em maior frequência e a etnia branca/caucasianos foi a raça mais frequente da amostra; aproximadamente metade carregava a mutação Val30Met e mais da metade já havia recebido tafamidis meglumina ou diflunisal anteriormente. Mas há desequilíbrio entre as características de base em quase todos os parâmetros entre o grupo placebo externo e o grupo randomizado para receber vutrisirana, principalmente nas características de gravidade basal da doença, conforme mostra a tabela a seguir:

Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais do estudo pivotal (modificado de Adams e cols., 2023(17)).

Características		Placebo externo (estudo APOLLO)	Grupo tratado com vutrisirana
Idade mediana, anos (IQR)		63 (15)	60 (20)
Sexo masculino, n (%)		58 (75,3)	79 (64,8)
Etnia, n (%)	Branca/caucasiana	50 (64,9)	86 (70,5)
	Asiática	25 (32,5)	21 (17,2)
	Afro-americana	1 (1,3)	4 (3,3)
	Outra	1 (1,3)	11 (9,0)
Mediana de anos após o diagnóstico (IQR)		1,41 (3,04)	1,94 (4,34)
Neuropathy Impairment Score basal, n (%)	<50	35 (45,5)	78 (63,9)
	>50 - <100	33 (42,9)	39 (32,0)
	>100	9 (11,7)	5 (4,1)
Estágio PND, n (%)	I	20 (26,0)	44 (36,1)
	II	23 (29,9)	50 (41,0)
	IIIa	22 (28,6)	16 (13,1)
	IIIb	11 (14,3)	12 (9,8)

Fonte: modificado do estudo de Adams e cols., 2023(17).

O estudo pivotal HELIOS-A(17) não foi desenhado para avaliar exclusivamente pacientes com polineuropatia em estágio II de Coutinho (PND IIIa ou IIIb, caracterizados pela necessidade do uso de bengala[s] ou muleta[s] para deambulação), tendo incluído pacientes em PND I a PND IIIb e, portanto, os pacientes equivalentes ao estágio II de Coutinho aparecem apenas como subgrupo (PND IIIa + IIIb), correspondendo a 28/122 (22,9%) no braço da vutrisirana e 33/77 (42,9%) no comparador externo, de modo que todos os dados para o estágio II de Coutinho são provenientes da análise de 61 pacientes, os quais representaram uma proporção muito maior do grupo que recebeu placebo do que a do grupo tratado (ou seja, os pacientes que receberam placebo tiveram uma gravidade basal maior do que a do grupo que recebeu tratamento). Nos relatos do estudo pivotal (Adams(17), Obici(18), Luigetti(20)) estes pacientes foram analisados de maneira conjunta com uma parcela dos pacientes em estágio I (formando um grupo composto de pacientes com manifestações motoras da doença, mas não necessariamente com necessidade de auxílio para a deambulação).

Obici e cols., 2023(18)

Obici et al.(18) reportaram resultados de análises do impacto da vutrisirana sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), medidas de função física e status nutricional aos 18 meses nos pacientes do estudo HELIOS-A(17), também em análise por intenção de tratar modificada.

Alguns dados de QVRS e todos os dados de função física e nutricional foram os mesmos que já haviam sido previamente descritos por Adams et al.(17), e os valores numéricos para os desfechos que foram relatados por ambos os artigos são idênticos (Obici 2023 é explicitamente uma análise da mesma população do estudo HELIOS-A, utilizando o mesmo modelo estatístico).

Luigetti et al., 2024(20) – Análise por subgrupo de gravidade da neuropatia do estudo HELIOS-A

Os autores reportaram os dados de eficácia do estudo HELIOS-A estratificando os pacientes pelo nível basal de gravidade da neuropatia. Os pacientes incluídos foram classificados em quartis de acordo com o escore no Neuropathy Impairment Score [NIS] basal. 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).

Os estágios de PND IIIA e IIIB correspondem, grosso modo, aos pacientes com NIS moderado a grave — no estudo provavelmente distribuídos, em sua maioria (49 de 61 pacientes), no quartil Q4 — embora não seja possível determinar a correlação exata entre as categorias de PND e quartis do NIS de forma a isolar os pacientes em IIIA + IIIB (estágio II de Coutinho).

Garcia-Pavia et al., 2024(19) – Análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A

Os autores reportaram os dados de uma análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A na população total que recebeu vutrisirana e na subpopulação com acometimento cardíaco. Dos 122 pacientes que receberam vutrisirana, 40 foram incluídos na subpopulação cardíaca. No estudo APOLLO, os 77 pacientes do placebo externo, 36 foram incluídos nessa subpopulação.

Os desfechos avaliados foram as variações a partir do estado basal até o mês 18 dos níveis da fração N- terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e em parâmetros ecocardiográficos na população total e na subpopulação cardíaca, além dos EAs cardiovasculares.

Witteles et al., 2025(21)

Witteles et al. conduziram uma análise agrupada de segurança dos ECRs HELIOS-A(17) e HELIOS-B(24) com o objetivo de avaliar esse desfecho em uma população maior e submetida ao tratamento com a vutrisirana por até 58 meses.

Foram avaliados os seguintes desfechos: incidência de eventos adversos emergentes durante o tratamento, eventos adversos graves, e todos os eventos adversos. A demandante optou por submeter para apreciação apenas os dados do estudo HELIOS-A analisados no artigo (uma vez que o estudo HELIOS-A teve critérios de inclusão mais compatíveis com a demanda).

Quadro 9. Características dos ensaios incluídos neste relatório.

Estudo	Delineamento do estudo	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada	Comparador	Tempo de seguimento	Desfechos
HELIOS-A Adams 23; Obici, 23; Luigetti 24; Garcia-Pavia 24; Witteles 25	Ensaio clínico fase 3, global, aberto randomizado 3:1 (vutrisirana vs. patisirana como grupo de referência), com grupo placebo externo proveniente do estudo APOLLO	199 (vutrisirana n=122; placebo externo n=77)	Pacientes adultos (18–85 anos) com amiloidose hATTR com polineuropatia	Vutrisirana 25 mg via subcutânea, a cada 3 meses	Grupo placebo externo (estudo APOLLO)	18 meses; desfecho primário avaliado a 9 meses	Primário: alteração a partir do basal no escore de comprometimento neuropático modificado (mNIS+7) a 9 meses. Secundários: mNIS+7 a 18 meses; Norfolk QOL-DN (qualidade de vida) a 9 e a 18 meses; velocidade de marcha em 10 metros a 9 e a 18 meses; índice de massa corporal modificado (IMCm) a 18 meses; escore de incapacidade Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) a 18 meses; redução dos níveis de transtirretina (TTR) séricos Desfechos exploratórios: EuroQoL EQ-VAS; domínios individuais do Norfolk QOL-DN; status de desempenho de Karnofsky (KPS); biomarcadores cardíacos (NT-proBNP) e parâmetros ecocardiográficos. Segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuações e óbitos.

6.5. Métodos estatísticos de sumarização dos dados

Uma vez que todos os dados disponíveis são provenientes de um único ensaio clínico aberto com placebo externo relatados em diversas publicações, foram analisados os desfechos desse único ensaio publicados nos diversos relatos apresentados pelo demandante.

6.6. Síntese dos resultados

6.6.1. Desfechos de eficácia

Desfecho primário

1) Comprometimento neurológico / progressão da neuropatia (mNIS+7)

O mNIS+7 foi o principal desfecho clínico e mostrou benefício da vutrisirana em relação ao placebo externo. O subgrupo de pacientes objeto da presente demanda, em estágio II de Coutinho (PND IIIa + IIIb), não foi analisado de maneira isolada.

A publicação principal(17) forneceu dados de um subgrupo aproximado, formado pelos pacientes nos estágios II, IIIa e IIIb de PND combinados (estágio II de Coutinho juntamente com uma parcela dos pacientes em estágio I; n = 134, dos quais 61 tinham um estágio basal de II). Para este subgrupo a diferença média foi de -18,40 pontos aos 9 meses (IC95%: -26,42 a -10,37) e de -32,90 pontos aos 18 meses (IC95%: -43,24 a -22,56), favorecendo a vutrisirana (estes resultados não são explicitados de forma textual ou tabular no corpo do texto principal, mas no material suplementar; o texto principal descreve os resultados globais do estudo para a população total e informa que o efeito do tratamento foi consistente entre os subgrupos pré-especificados).

A análise de Luigetti et al.(20) explorou os resultados do HELIOS-A por quartis de gravidade e mostrou que o benefício em mNIS+7 foi observado principalmente nos grupos de menor a moderada gravidades (Q1–Q3), enquanto no quartil mais grave (Q4) houve um benefício menor, mas ainda assim com uma deterioração menos acentuada do que no grupo placebo. As variações médias no mNIS+7 em relação à linha de base nos meses 9 e 18 para os pacientes em Q3 e Q4 (n=99, dos quais 61 em estágio II) foram -18,6 (Q3) e -14,9 (Q4) aos 9 meses e -25,9 (Q3) e -27,5 (Q4), em um contexto em que ambos os subgrupos tratados tiveram leve piora da neuropatia em 18 meses, mas essa piora foi menos acentuada do que no grupo placebo externo.

Estes resultados são, em geral, numericamente mais favoráveis que os observados no conjunto total de pacientes (diferenças médias de -17,00 [IC95%: -21,78 a -12,22; valor de p <0,01] aos 9 meses e -28,55 [IC95%: -28,55 a -23,10; valor de p <0,01]). Nota-se que, para essa totalidade dos pacientes que receberam vutrisirana, há uma magnitude de efeito grande e um intervalo de confiança estreito, mesmo com um tamanho de amostra pequeno, e esses achados podem representar uma tendência de menor progressão da doença em 18 meses em comparação ao placebo. No entanto, não fica claro qual o significado clínico dessas diferenças numéricas, se houver algum, e nem como essas pontuações se correlacionam com a manutenção ou transições entre os estágios de neuropatia.

6.6.2. Desfechos secundários

2) Qualidade de vida específica da neuropatia medida pelo questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN)

Na publicação principal do HELIOS-A(17) relatou-se que a pontuação no Norfolk QOL-DN também foi favorecida no grupo da vutrisirana. Para o subgrupo de pacientes nos estágios II, IIIa e IIIb de PND combinados, a diferença média foi de -13,6 aos 9 meses (IC95%: -22,5 a -4,7) e -22,1 aos 18 meses (IC95%: -32,8 a -11,5), indicando melhora/menor piora da qualidade de vida relacionada à neuropatia em comparação ao placebo.

A análise de Obici et al., 2023(18) explorou a qualidade de vida e mostrou que, para os pacientes com estágio II de Coutinho (PND IIIa e IIIb), houve aumentos nas pontuações do Norfolk QOL-DN (ou seja, piora sintomática) aos 18 meses tanto no grupo da vutrisirana quanto no grupo do placebo externo, ainda que esses aumentos tenham sido menores no grupo da vutrisirana (figura abaixo):

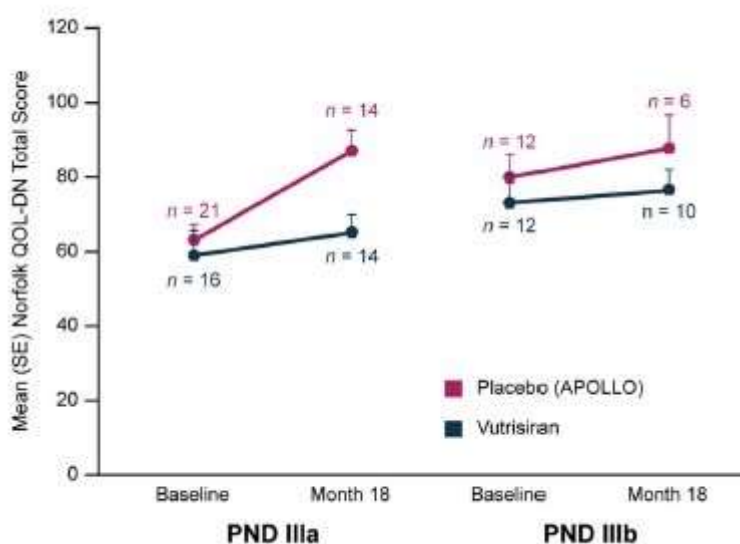


Figura 2. Pontuações do Norfolk QOL-DN nos pacientes em estágio II de Coutinho

Entretanto, as pontuações específicas dessa população não foram apresentadas de forma textual ou tabular no artigo, e nenhuma análise estatística foi realizada. Nota-se que o tamanho da amostra para esta análise é muito restrito, com um N inicial combinado de 28 (16 + 12) no grupo da vutrisirana e 33 (21 + 12) no grupo do placebo, e perdas a 18 meses de 4 e 13 pacientes em cada grupo, respectivamente (o artigo também não discute ou explica os potenciais motivos de ter havido perda dos dados de 17 pacientes nesta análise).

Quanto às pontuações nos domínios individuais do Norfolk QOL-DN, Obici 23(18) detalha os resultados em todos os cinco domínios — funcionalidade/neuropatia de fibras grossas, atividades da vida diária, sintomas, neuropatia de fibras finas e neuropatia autonômica — no mês 18, relatando melhora/menor piora em todos esses domínios. Já na análise da pontuação no Norfolk QOL-DN por nível de sintomas específicos (dormência,

formigamento, choques elétricos, sensações incomuns, dor superficial, dor profunda e fraqueza) em quatro designações anatômicas (mãos, braços, pés e pernas), o artigo relatou melhora/menor piora no grupo da vutrisirana em 22 localizações em comparação com o placebo externo, e maior piora na pontuação em 6 localizações.

Na análise estratificada por quartil de gravidade publicada por Luigetti et al.(20), o Norfolk QOL-DN também demonstrou benefício em favor do vutrisirana, sobretudo nos quartis Q1–Q3 de gravidade basal, em que as pontuações apresentaram estabilidade/melhora, com desempenho menos expressivo em Q4, mas ainda assim com pior evolução no grupo placebo.

EQ-5D / EQ-VAS - Obici et al., 2023(18)

Obici(18) relatou a qualidade de vida de acordo com o EQ-5D/EQ-VAS, relatando diferenças nas pontuações favoráveis à vutrisirana tanto no mês 9 (LSMD: +9,3 [4,4 - 14,2]) quanto no mês 18 (LSMD: +13,7 [8,7 - 18,7]; $p=2,21 \times 10^{-7}$), com os pacientes tratados apresentando melhora de +2,1 pontos em relação ao valor basal (denotando estabilidade), enquanto os pacientes do grupo placebo apresentaram piora de -11,6 pontos ao mês 18.

Função física / marcha

Adams(17) e Obici(18) relataram melhores pontuações estatisticamente significativas na velocidade de marcha ao teste de caminhada de 10 metros: +0,131 m/s (IC95%: 0,071-0,191) aos 9 meses e +0,239 m/s (IC95%: 0,154-0,325) aos 18 meses. Essa diferença também foi devida a uma estabilidade observada no grupo tratado, enquanto os pacientes do grupo placebo apresentaram pioras nos dois momentos de aferição.

Na análise estratificada realizada por Luigetti(20), os pacientes tratados com vutrisirana do Q1 ao Q3 apresentaram resultados estáveis no teste de caminhada de dez metros em relação ao basal até o mês 18, enquanto o Q4 apresentou um modesto declínio no mesmo período. Já o grupo placebo externo apresentou piora substancial do desfecho em todos os quartis.

3) Incapacidade / funcionalidade global

O HELIOS-A(17,18,20) também mediu a Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS), outro questionário autorrelatado que mede especificamente limitações nas atividades de vida diária e na participação social em um total de 48 pontos, a 9 e a 18 meses. As diferenças na R-ODS a favor da vutrisirana foram de + 4,2 pontos (IC de 95%: 2,6 a 5,9) a 9 meses e a de +8,4 pontos (IC de 95%: 6,5 a 10,4) a 18 meses, devidas a uma pequena redução observada no grupo tratado enquanto os pacientes do grupo placebo apresentaram pioras maiores nos dois momentos.

Esses resultados foram apresentados para o total de pacientes, não tendo sido apresentados os dados exclusivos dos pacientes em estágio II. Do relato de Luigetti(20), porém, extrai-se que o grupo da vutrisirana sódica demonstrou estabilidade nos pacientes de Q1 e Q2, com leves pioras nos pacientes em Q3 a Q4 em relação à pontuação basal e declínios muito maiores no grupo placebo.

Em relação à escala de status funcional de Karnofsky (KPS), Obici (18) relata a proporção do total de pacientes com KPS estável, melhorada ou piorada até o 18º mês, sendo que a proporção de pacientes com pontuação estável ou melhorada no grupo da vutrisirana foi de 71,3%, versus 41,8% no grupo placebo.

4) Estado nutricional

O estado nutricional foi avaliado pelo Índice de Massa Corporal Modificado (IMCm, obtido pela multiplicação do IMC pela albumina sérica). A publicação de Obici(18) apresenta este dado no mês 3 (dia 85), mostrando diferença favorável no grupo da vutrisirana já detectável no mês 3 (LSMD: +34,3 [IC95%: 12,6-56,0]). No mês 9, Adams(17) e Obici(18) relataram uma diferença de +68,6 (IC95%: 45,1 a 92,1; $p<0,01$), e no mês 18 +140,7 (IC95%: 108,4 a 172,9; $p<0,01$) no grupo da vutrisirana.

Também não foram apresentados os dados exclusivos dos pacientes em estágio II. Na estratificação de Luigetti(20), o IMCm permaneceu relativamente estável ao longo de 18 meses nos pacientes tratados com vutrisirana sódica em todos os quartis de gravidade, com melhorias modestas em relação ao basal nos pacientes dos quartis de Q1 a Q3 e uma pequena deterioração nos pacientes do quartil Q4 até os 18 meses. Os pacientes do grupo placebo externo apresentaram um declínio relativamente maior do IMCm em relação ao basal em todos os quartis.

5) Biomarcador farmacodinâmico

Adams(17) e Obici(18) apresentaram uma redução sustentada dos níveis séricos de TTR ao longo de 18 meses no grupo de tratamento com vutrisirana sódica, semelhante à observada no grupo tratado com patisirana no mesmo estudo. Aos 18 meses as reduções médias dos níveis séricos de TTR em relação à linha de base — considerando os valores de pico e vale em estado de equilíbrio — foram de 87,6% e 81,0%, respectivamente, de maneira estatisticamente não inferior à observada com a patisirana no mesmo estudo, na população. Essa redução da TTR foi semelhante entre todos os subgrupos de pacientes.

6) Segurança – Eventos adversos

Adams(17) relatou, durante o período de tratamento de 18 meses do HELIOS-A, eventos adversos (EAs) em 119 (97,5%) pacientes do grupo da vutrisirana sódica e em 75 (97%) pacientes do grupo placebo externo, sendo a maioria de gravidade leve ou moderada. Ocorreram menos eventos adversos graves no grupo da vutrisirana do que no grupo placebo

externo (32 [26%] vs. 31 [40%]), e dois óbitos (1,6%) no grupo da vutrisirana - nenhum dos quais considerado relacionado ao medicamento - e quatro óbitos (5,2%) no grupo placebo externo.

Três (2,5%) pacientes do grupo da vutrisirana descontinuaram o tratamento e abandonaram o estudo devido a eventos adversos o 18º mês (dois dos quais por óbito), nenhum dos quais também considerado relacionado à vutrisirana. Dois (1,6%) pacientes apresentaram EAs graves considerados relacionados à vutrisirana (um caso de dislipidemia e um de infecção do trato urinário).

Os EAs que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com vutrisirana incluíram quedas, dor nas extremidades, diarreia, edema periférico, infecção do trato urinário, artralgia e tontura; todos eles, exceto dor em extremidades e artralgia, ocorreram em taxas semelhantes ou inferiores às observadas no grupo placebo externo. No total, 5 de 836 (0,6%) injeções resultaram em reações no local da injeção (RLIs) leves e transitórias.

Não foram observados sinais de segurança relacionados a testes da função hepática, hematologia ou função renal associados à vutrisirana. Um total de 4 (3,3%) pacientes tratados desenvolveram anticorpos antidroga, com títulos baixos e transitórios, sem evidência de efeito sobre a eficácia clínica, a segurança ou os parâmetros farmacodinâmicos da medicação.

Witteles et al. 2025(21,24) conduziram uma análise agrupada de segurança dos ECRs HELIOS-A(17) e HELIOS-B(24) com o objetivo de avaliar esse desfecho em uma população maior e submetida ao tratamento com a vutrisirana por até 58 meses. A demandante optou por submeter para apreciação apenas os dados do estudo HELIOS-A analisados no artigo (uma vez que ele teve critérios de inclusão mais compatíveis com a demanda).

Observou-se que as taxas de eventos adversos foram de 403,6 eventos por 100 pacientes-anos no grupo da vutrisirana e de 1.280,5 eventos por 100 pacientes-anos no grupo do placebo. As taxas de eventos adversos considerados sérios, graves e que levaram à descontinuação do tratamento do estudo ou retirada do estudo foram maiores no grupo do placebo externo do que com a intervenção.

Dentre os eventos adversos mais frequentes (frequência $\geq 10\%$ no grupo da vutrisirana), aquele com maior taxa de incidência foi a queda da própria altura (vutrisirana: 14,3 eventos por 100 pacientes-anos; placebo: 44,7 eventos por 100 pacientes-anos), enquanto a insuficiência cardíaca e a fibrilação atrial foram os eventos adversos graves mais reportados (0,7 eventos por 100 pacientes-anos cada no grupo da vutrisirana e 2,1 e 1,0 eventos por 100 pacientes-ano no grupo placebo, respectivamente).

Quando os eventos adversos foram avaliados por sistemas de órgãos, observou-se que os eventos adversos cardíacos foram os mais frequentes, com uma taxa de 23,6 eventos por 100 pacientes-anos no grupo da vutrisirana sódica e de 46,8 eventos por 100 pacientes-anos no grupo do placebo.

Apesar de estas análises corroborarem a segurança da medicação, uma vez que houve mais eventos adversos nos grupos placebo do que no grupo que recebeu o fármaco (o que é parcialmente atribuível a uma potencial eficácia da medicação para a redução dos efeitos sistêmicos da doença), não fica claro o impacto das taxas de eventos adversos sobre os custos no modelo econômico, o que seria uma análise relevante a ser considerada para avaliação.

7) Segurança – Desfechos cardíacos

Na análise exploratória de Garcia-Pavia et al., 2024(19) observou-se que na população total as incidências de eventos adversos cardíacos e eventos adversos cardíacos graves foram similares entre os grupos. A maioria dos eventos adversos cardíacos no grupo da vutrisirana teve gravidade leve a moderada, e a insuficiência cardíaca foi reportada em 5,7% dos pacientes, enquanto proporções similares ou superiores foram observadas no grupo comparador. Na subpopulação cardíaca também se observaram similaridades nas incidências de eventos adversos cardíacos e eventos adversos cardíacos graves entre os grupos.

Os autores também observaram dados mais favoráveis nos níveis de NT-proBNP e em parâmetros ecocardiográficos em comparação com o placebo externo no intervalo de 18 meses, indicando um potencial desse fármaco no tratamento das manifestações cardíacas em pacientes com hATTR, porém esses desfechos são intermediários e foram avaliados em um estudo não desenhado para este objetivo.

Apesar de estas análises não poderem embasar conclusões sobre a eficácia clínica da vutrisirana, as taxas similares de eventos adversos cardíacos e cardíacos graves entre os grupos, no entanto, corroboram os dados de segurança da medicação.

Para todos os desfechos secundários, o grupo da vutrisirana mostrou-se superior em relação ao grupo placebo externo, com magnitude de efeito relativamente grande e intervalo de confiança não muito amplo (Quadro 10).

Quadro 10. Resumo dos achados de eficácia e segurança do estudo HELIOS-A (vutrisirana versus grupo placebo externo do estudo APOLLO).

Desfecho	n (VUT / PBE)	Estimativa de efeito (LSMD, VUT vs. PBE)	IC 95%	Interpretação
mNIS+7 (comprometimento neurológico) –18 meses	122 / 77	-28,55 pontos	-34,00 a -23,10	Melhora neurológica estatisticamente significativa ($p=6,5\times10^{-20}$); a vutrisirana pode resultar em uma diminuição (melhora) nas pontuações do mNIS+7 em comparação com o placebo.
Norfolk QOL-DN (qualidade de vida) – 9 meses	122 / 77	-16,2 pontos	-21,7 a -10,8	Melhora da qualidade de vida ($p<0,001$); a vutrisirana pode resultar em uma diminuição (melhora) clinicamente importante na qualidade de vida relacionada à saúde, medida pelo questionário Norfolk QoL-DN, em comparação com o placebo
Norfolk QOL-DN (qualidade de vida) – 18 meses	122 / 77	-21,0 pontos	-27,1 a -14,9	Melhora da qualidade de vida ($p<0,001$); a vutrisirana pode resultar em uma diminuição (melhora) clinicamente importante na qualidade de vida relacionada à saúde, medida pelo questionário Norfolk QoL-DN, em comparação com o placebo
Velocidade de marcha em 10 m (10-MWT) – 9 meses	122 / 77	$\approx +0,13$ m/s	favorável (significativo)	Favorece a vutrisirana; ganho de velocidade de marcha a 9 meses
Velocidade de marcha em 10 m (10-MWT) – 18 meses	122 / 77	+0,239 m/s	0,154 a 0,325	Favorece a vutrisirana; melhora da velocidade de marcha ($p=1,21\times10^{-7}$)

Desfecho	n (VUT / PBE)	Estimativa de efeito (LSMD, VUT vs. PBE)	IC 95%	Interpretação
Índice de massa corporal modificado (IMCm) – 18 meses	122 / 77	+140,7	108,4 a 172,9	Favorece a vutrisirana; melhora do estado nutricional ($p=4,16 \times 10^{-15}$)
R-ODS (incapacidade) – 18 meses	122 / 77	+8,4 pontos	6,5 a 10,4	Favorece a vutrisirana; menor incapacidade ($p=3,54 \times 10^{-15}$)
Redução dos níveis séricos de TTR – 18 meses	122 / 77	Redução média (estado de equilíbrio): ~88% (pico) e ~81% (vale)	não inferioridade à patisirana atendida	Redução acentuada e sustentada da TTR;
EQ-VAS (EuroQoL – estado de saúde) – 18 meses [exploratório]	122 / 77	+13,7 pontos	favorável (p nominal $2,21 \times 10^{-7}$)	Favorece a vutrisirana; melhora do estado de saúde autorrelatado
Domínios individuais do Norfolk QOL-DN – 18 meses [exploratório]	122 / 77	Benefício em todos os domínios	—	Favorece a vutrisirana de forma consistente entre os domínios
Status de desempenho de Karnofsky (KPS) – 18 meses [exploratório]	122 / 77	Estável/melhorado: 58,2% / 13,1% (VUT) vs. 34,7% / 8,1% (PBE)	—	Maior proporção de pacientes com status funcional estável ou melhorado com a vutrisirana
Eventos adversos (EAs) – segurança	122 / 77	119 (98%) / 75 (97%) maioria leve ou moderado	—	Perfil de segurança aceitável, consistente com a história natural da doença
Eventos adversos graves (EAGs) – segurança	122 / 77	32 (26%) / 31 (40%)	—	frequências consistentes com a doença
Descontinuações relacionadas ao fármaco – segurança	122 / 77	Nenhuma	—	Não houve descontinuação relacionada ao fármaco no período do estudo
Óbitos relacionados ao fármaco – segurança	122 / 77	Nenhum	—	Não houve óbito relacionado ao fármaco no período do estudo

VUT: vutrisirana (n=122); PBE: grupo placebo externo do estudo APOLLO (n=77); LSMD: diferença das médias dos mínimos quadrados (vutrisirana menos placebo externo) na variação desde a linha de base; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; mNIS+7: escore de comprometimento neuropático modificado +7; Norfolk QOL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; 10-MWT: teste de caminhada de 10 metros; IMCm: índice de massa corporal modificado; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; EQ-VAS: escala visual analógica do EuroQoL; KPS: status de desempenho de Karnofsky; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; TTR: transtirretina. Valores negativos de mNIS+7 e de Norfolk QOL-DN e valores positivos de 10-MWT, IMCm, R-ODS e EQ-VAS indicam benefício. Fonte: Adams et al., 2023; Obici et al., 2023; Luigetti et al., 2024; Garcia-Pavia et al., 2024; Witteles et al., 2025. Fonte: autoria própria.

7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta Risk of Bias 2 (ROB 2)(25) para cada desfecho, e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés, conforme Figura 3 a seguir.

Avaliação do Risco de Viés — ROB 2 Estudo HELIOS-A (NCT03759379)								
Vutrisiran vs. placebo externo (APOLLO) Fonte: Adams et al., Amyloid 2023; Obici et al., Neurol Ther 2023								
Desfecho	Publicação	D1 Randomização	D2 Desvios da intervenção	D3 Dados faltantes	D4 Mensuração do desfecho	D5 Seleção do resultado	Risco geral	Justificativa / comentário
mNIS+7 (9 meses) — desfecho primário	Adams 2023							Primário pré-especificado; randomização adequada, porém sem sigilo de alocação; diferenças basais; design aberto introduz preocupações nos desfechos
mNIS+7 (18 meses) — desfecho secundário	Adams 2023							Mesmas considerações do primário; completude de 95,9% no grupo ativo.
Norfolk QOL-DN (9 meses)	Adams/Obici							Escala auto-relatada em estudo aberto: alto risco de vies de desempenho e mensuração; paciente ciente da alocação.
Norfolk QOL-DN (18 meses)	Adams/Obici							Idem; agravado por maior tempo de seguimento e 37,7% de abandono no grupo placebo externo.
Teste de caminhada 10 m (9 e 18 meses)	Adams/Obici							Mensuração cronometrada mais objetiva; avaliador não cego pode introduzir variabilidade; boa completude.
mBMI (18 meses)	Adams/Obici							Parâmetro laboratorial objetivo (albumina × peso); menor risco de mensuração; dados faltantes no placebo externo.
R-ODS (18 meses)	Adams/Obici							Escala de auto-relato (incapacidade/participação social) em estudo aberto; alto risco de vieses de desempenho e mensuração.
Redução sérica de TTR	Adams 2023							Desfecho farmacodinâmico objetivo medido em laboratório centralizado; sem possibilidade de influência subjetiva.
EQ-VAS (9 e 18 meses)	Obici 2023							Desfecho puramente subjetivo em estudo aberto; análise exploratória sem hierarquia pré-especificada primária.
Karnofsky Performance Status (18 meses)	Obici 2023							Avaliação semi-objetiva; comparador proveniente do OLE global (baseline diferente do placebo do APOLLO).
Legenda								
	Baixo risco — processo de randomização adequado / sem problemas identificados no domínio							
	Algumas preocupações — informações insuficientes ou preocupações menores que não invalidam o resultado							
	Alto risco — problemas identificados que podem distorcer substancialmente o resultado							
Domínios ROB 2								
D1 – Randomização	Viés proveniente do processo de randomização (geração da sequência e ocultação da alocação)							
D2 – Desvios da intervenção	Viés decorrente de desvios das intervenções pretendidas (desempenho e detecção)							
D3 – Dados faltantes	Viés devido a dados de desfecho faltantes (atrito diferencial)							
D4 – Mensuração do desfecho	Viés na mensuração do desfecho (instrumento, avaliador, cegamento)							
D5 – Seleção do resultado reportado	Viés na seleção dos resultados reportados (pré-especificação e relato seletivo)							

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

O processo de randomização do HELIOS-A representa preocupações transversais a todos os desfechos, uma vez que o grupo placebo foi externo ao ensaio (proveniente do APOLLO), sem sigilo de alocação entre os estudos e com diferenças nas características basais entre os grupos. O desenho aberto introduz risco adicional em D2 para todos os desfechos, já que pacientes e avaliadores tinham ciência da alocação. Essas preocupações de base indicam que nenhum desfecho subjetivo possa ser classificado abaixo de "algumas preocupações" no risco geral.

Para o mNIS+7 — tanto aos 9 meses (desfecho primário) quanto aos 18 meses (secundário) — o risco geral foi classificado como “algumas preocupações”. Este instrumento é semiobjetivo, pois (inclui ENMG e avaliação de força, sensibilidade e reflexos, o que atenua o risco em D4. Além disso, o modelo MMRM com imputação múltipla mitiga o atrito diferencial em D3, ainda que a completude no grupo placebo externo tenha sido de apenas 62,3% aos 9 meses e de 66,2%

aos 18 meses. Os desfechos foram pré-especificados e reportados com valores do IC de 95% e valor p, classificando o D5 como de baixo risco.

O Norfolk QOL-DN, avaliado aos 9 e 18 meses, e a R-ODS, avaliada aos 18 meses, receberam classificação de alto risco geral de viés. Nesses desfechos, D2 e D4 estão independentemente comprometidos: trata-se de escalas 100% autorrelatadas pelo paciente em um estudo aberto, o que maximiza a exposição ao viés de desejabilidade e ao mecanismo clássico de inflação do efeito em estudos sem cegamento. No caso do Norfolk QOL-DN aos 18 meses, o risco em D3 é agravado pela perda de 37,7% dos participantes no grupo placebo externo. Embora D5 tenha sido classificado como de baixo risco para esses desfechos — todos pré-especificados com IC 95% reportado —, o comprometimento em D2 e D4 é suficiente para determinar o risco global de viés como alto.

O teste de caminhada de 10 metros, avaliado aos 9 e aos 18 meses, e o IMCm, avaliado aos 18 meses, foram classificados como de “algumas preocupações”. No teste de caminhada, a cronometragem padronizada confere objetividade à mensuração (o que reduziria o risco no domínio D4), mas o avaliador não cego pode introduzir variabilidade por um encorajamento verbal diferencial, justificando as preocupações em D2 e D4. No IMCm, as mensurações objetivas da albumina sérica laboratorial e do peso corporal reduziram a influência do conhecimento da alocação (D4 classificado como com baixo risco de viés), sendo o potencial de viés de atrito no grupo placebo (D3) a principal limitação, dado que os pacientes com pior estado nutricional tendem a abandonar o estudo.

A redução sérica da TTR foi o único desfecho classificado como com baixo risco global de viés. Trata-se de um parâmetro farmacodinâmico medido em laboratório centralizado externo, imune a qualquer influência subjetiva do avaliador ou do paciente, com alta completude na população por protocolo e desfecho de não inferioridade pré-especificado com margem definida a priori.

O EQ-VAS, avaliado aos 9 e 18 meses recebeu alto risco geral de viés. Esse é o instrumento mais subjetivo do conjunto — uma escala visual de resposta única sem ancoramento por sintomas específicos —, aplicado em estudo aberto, o que maximiza simultaneamente preocupações nos domínios D2 e D4. Adicionalmente, trata-se de análise exploratória sem hierarquia pré-especificada formal, gerando preocupações também no domínio D5.

Por fim, a escala Karnofsky Performance Status, avaliada aos 18 meses foi classificada como de “algumas preocupações” em todos os domínios. Embora seja uma avaliação semiobjetiva realizada pelo médico, o comparador utilizado provém do valor basal do estudo de extensão aberta global (OLE), com diferença de aproximadamente 18,8 meses em relação ao placebo do APOLLO, o que representa a principal limitação metodológica desse desfecho. A ausência de um IC formal e o caráter exploratório da análise reforçam as preocupações em D3 e D5.

8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(26). Como todas as evidências são unicamente

provenientes do estudo pivotal HELIOS-A (em diversas publicações), a metodologia foi utilizada para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de eficácia encontrados considerados mais relevantes.

Um ensaio clínico com grupo placebo externo traz desafios complexos para a aplicação do GRADE. Embora o grupo que recebe a intervenção seja acompanhado de forma prospectiva, a ausência de uma randomização simultânea altera a classificação inicial da evidência e, portanto, na lógica do GRADE este estudo não é pontuado como um ensaio clínico randomizado tradicional (que se inicia com "alta certeza"). Como não há randomização entre os grupos comparados, a evidência é classificada inicialmente como de "baixa certeza", pois a ausência de randomização e mascaramento influencia fortemente a pontuação de acordo com a ferramenta, de maneira que diferenças no perfil basal dos pacientes rebaixam a certeza da evidência e ela somente poderia ser eventualmente aumentada se o efeito do tratamento fosse extremamente grande.

A certeza foi avaliada no contexto da presença de qualquer efeito do tratamento (ou seja, a importância clínica dos resultados medidos não ficou clara). A certeza geral de evidência foi considerada muito baixa ou baixa para todos os desfechos clínicos. Não foram encontrados estudos de extensão de eficácia em longo prazo relevantes (Quadro 11).

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos de interesse

GRADE — Certeza da Evidência HELIOS-A — População mITT completa											
Vutrisiran 25 mg SC Q3M vs. placebo externo (APOLLO) Adams et al. Amyloid 2023											
Ensaio fase 3 aberto com placebo externo (APOLLO). mITT: 122 vutrisirana vs 77 placebo. Horizonte: 18 meses. Fonte: Adams et al. Amyloid 2023; Obici et al. Neurol Ther 2023.											
Desfecho	Desenho do estudo	N (vutrisirana / placebo)	Estimativa de efeito (LSMD)	IC 95%	① Risco de viés	② Inconsistência	③ Indiretividade da evidência	④ Imprecisão	⑤ Outras considerações	Certeza GRADE	Justificativa / rebaixamentos
mNIS+7 (9 meses) — primário	ECR aberto / placebo externo	122 / 77	LSMD -17,00	(-21,78; -12,22)	Algumas preocupações (design aberto; D2, D3, D4)	Não sério	Sério (-1) Placebo de ensaio diferente (APOLLO); diferenças basais em PND e NIS	Não sério IC não cruza zero; n inadequado	Magnitude grande; sem ajuste de multiplicidade entre secundários	BAIXA ⊕⊕⊕⊕	Rebaixado -1 risco de viés (desenho aberto) e -1 indiretividade (placebo externo). Certeza Baixa.
mNIS+7 (18 meses) — secundário	ECR aberto / placebo externo	112 / 51	LSMD -28,55	(-34,00; -23,10)	Algumas preocupações (D2, D3, D4)	Não sério	Sério (-1) Placebo externo; n=51 placebo (62,3% completude)	Não sério IC robusto; efeito crescente de 9M→18M	48,3% dos pacientes melhoraram vs 3,9% no placebo; efeito crescente	BAIXA ⊕⊕⊕⊕	Idem 9 meses. n=51 no placebo amplia incerteza em D3, mas MMRM mitiga parcialmente. Certeza Baixa.
Norfolk QOL-DN (9 meses)	ECR aberto / placebo externo	114 / 65	LSMD -16,2	(-21,7; -10,8)	Alto risco (D2+D4: escala subjetiva em estudo aberto)	Não sério	Sério (-1) Placebo externo	Não sério IC não cruza zero	Sem cegamento do paciente — viés de desejabilidade em escala autorrelatada	MUITO BAIXA ⊕⊕⊕⊕	Rebaixado -2 alto risco de viés (D2+D4) e -1 indiretividade. Total -3 → Muito baixa.
Norfolk QOL-DN (18 meses)	ECR aberto / placebo externo	111 / 48	LSMD -21,0	(-27,1; -14,9)	Alto risco (D2, D4)	Não sério	Sério (-1) Placebo externo; n=48 placebo	Não sério IC informativo	n=48 no placebo a 18M; idem perfil de viés a 9M	MUITO BAIXA ⊕⊕⊕⊕	Idem Norfolk 9M. Certeza Muito baixa.
Teste caminhada 10m (9 e 18 meses)	ECR aberto / placebo externo	113-115 / 55-68	LSMD +0,131 m/s (9M) +0,239 m/s (18M)	(0,070; 0,191) (0,154; 0,325)	Algumas preocupações (D2, D3; avaliador não cego)	Não sério	Sério (-1) Placebo externo	Não sério IC não cruza zero; MCID ≈0,10 m/s	Mensuração objetiva (cronometragem); MCID clinicamente relevante atingido	BAIXA ⊕⊕⊕⊕	Rebaixado -1 risco de viés (design aberto) e -1 indiretividade. Certeza Baixa.

GRADE — Certeza da Evidência | HELIOS-A — População mITT completa

mBMI (18 meses)	ECR aberto / placebo externo	113 / 52	LSMD +140,7 kg/m ² ×g/L	(108,4; 172,9)	Algumas preocupações (D3: atrito no placebo)	Não sério	Sério (–1) Placebo externo	Não sério IC robusto; n adequado no ativo	Parâmetro laboratorial objetivo (albumina × peso); menor suscetibilidade a viés de desempenho	BAIXA ⊕⊕⊕⊖	Rebaixado –1 risco de viés (D3: atrito diferencial) e –1 indiretividade. Certeza Baixa.
R-ODS (18 meses)	ECR aberto / placebo externo	113 / 54	LSMD +8,4 pontos	(6,5; 10,4)	Alto risco (D2+D4: escala autorrelatada em estudo aberto)	Não sério	Sério (–1) Placebo externo	Não sério IC não cruza zero	Mesmo perfil de viés que Norfolk QOL-DN; escala de incapacidade autorrelatada	MUITO BAIXA ⊕⊖⊖⊖	Rebaixado –2 alto risco viés (D2+D4) e –1 indiretividade. Total –3 → Muito baixa.
Redução sérica de TTR (18 meses)	ECR aberto / placebo externo	122 / 51	Vale: –81,0%; pico: –87,6%	Margem: –10 pp; IC acima do limiar	Algumas preocupações (placebo externo e perdas; desfecho laboratorial objetivo)	Não sério	Sério (–1) Placebo externo; n=51 placebo (66,2% completude)	Não sério IC acima da margem de não inferioridade	Desfecho objetivo	BAIXA ⊕⊕⊕⊖	Rebaixado –1 risco de viés (D3: atrito diferencial) e –1 indiretividade. Certeza Baixa.
EQ-VAS (9 e 18 meses) [exploratório]	ECR aberto / placebo externo	112–114 / 55–66	LSMD +9,3 (9M) +13,7 (18M)	(4,4; 14,2) (8,7; 18,7)	Alto risco (D2, D4: autorrelato; D5: análise exploratória)	Não sério	Sério (–1) Placebo externo	Não sério IC informativo	Análise exploratória sem hierarquia pré-especificada; escala VAS globalmente subjetiva	MUITO BAIXA ⊕⊖⊖⊖	Rebaixado –2 alto risco viés (D2+D4) e –1 indiretividade. Caráter exploratório. IC reportado. Certeza Muito baixa.
Karnofsky PS (18 meses) [exploratório]	ECR aberto / comparador OLE global	122 / 49	58,2% estável; 13,1% melhorou vs 34,7% / 8,1%	Dado categórico; sem IC formal	Algumas preocupações (D2, D3)	Não sério	Muito sério (–2) Comparador do OLE global (≠ APOLLO placebo basal; +18,8 meses de diferença)	Sério (–1) Sem IC; n=49 no comparador; dado categórico	Comparador diferente (OLE baseline) amplifica fortemente a indiretividade	MUITO BAIXA ⊕⊖⊖⊖	Rebaixado –1 risco viés (D2) + –2 indiretividade (comparador OLE) + –1 imprecisão (sem IC). Total –4 → Muito baixa.

9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

9.1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A avaliação econômica desenvolvida pelo demandante no seu dossiê foi conduzida a partir das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde(27) e dos *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) da *Task Force Report*(28) propostos pela *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR).

O dossiê apresenta avaliação econômica desenvolvida a partir de modelo de Markov implementado por meio de planilha Microsoft Excel® para condução de uma análise custo-utilidade (ACU) da vutrisirana sódica comparada ao melhor cuidado de suporte (*best standard of care*, BSC) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia em estágio II (de Coutinho).

A avaliação econômica apresentada pelo demandante foi avaliada no presente documento em conformidade com recém-publicadas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde(29) do Ministério da Saúde, considerando a necessidade de atualização normativa dos padrões de avaliação econômica, a partir das características da análise custo-utilidade delimitadas no dossiê (Quadro 12).

Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-utilidade de vutrisirana sódica comparada ao melhor cuidado de suporte (BSC).

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Análise custo-utilidade (ACU) baseada em comparação entre vutrisirana sódica e melhor cuidado de suporte (<i>best standard of care</i> , BSC)	Adequado à proposta
Intervenção	Vutrisirana sódica (AMVUTTRA®)	Adequada à proposta
Comparador	Melhor cuidado de suporte (BSC)	Adequado à proposta
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia em estágio II	Adequados à proposta
Desfecho (s) de saúde utilizados	- Anos de vida ganhos - Anos de vida ajustados por qualidade	Adequados à proposta
Horizonte temporal	Vida inteira em ciclos de seis meses com correção de meio ciclo, totalizando 25 anos	Adequado à proposta
Taxa de desconto	5% (0%-10%)	Adequada à proposta
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequada à proposta
Medidas da efetividade	Eficácia do tratamento vutrisirana sódica (HELIOS-A e APOLLO DB)	Parcialmente adequadas à proposta, considerando material suplementar em alemão
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidades)	- Qualidade de vida baseada em EQ-5D para Brasil - Utilidade por PND convertida de EQ-5D para EQ-5D-3L	Parcialmente adequadas à proposta, considerando potencial introdução de viés pelo uso de dados de baixa especificidade, obtidos por meio da combinação de informações provenientes de diversos grupos populacionais

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	- Desutilidade por disfunção autonômica entre pacientes com melhor cuidado de suporte (BSC) - Anos de vida ganhos - Mortalidade	em diferentes braços de intervenção de vários estudos (HELIOS-A, APOLLO DB e APOLLO OLE), transposição de dados de utilidade por meio de mapeamento EQ-5D-5L para 3L, imposição de teto pela população geral brasileira e fragilidade nas evidências apresentadas para incorporação de desutilidades por disfunção autonômica para melhor cuidado de suporte em relação à vutrisirana sódica
Estimativa de recursos e custos	Custos médicos diretos reembolsados no contexto do pagador referentes a: - Tratamento medicamentoso com vutrisirana sódica - Manejo do paciente segundo estado PND - Órteses, próteses e materiais especiais (OPME) segundo estágio PND - Custo direto de fim de vida	Parcialmente adequada à proposta, considerando ausência de incorporação de custos adicionais decorrentes de reações adversas e complicações no tratamento com vutrisirana sódica, assim como uso de painel Delphi como base da estimativa de custos de manejo, gerando potencial viés no cálculo de economias atribuídas aos estágios de menor progressão funcional
Unidade monetária utilizada e data	Reais (fevereiro de 2026)	Adequada à proposta
Método de modelagem	Modelo de Markov para evolução natural da doença	Adequado à proposta
Pressupostos do modelo	- Probabilidades estáveis para qualquer estado PND, à exceção de PND 0 e PND IV - Transições somente entre estados de saúde adjacentes em períodos de seis meses para tratamento com vutrisirana sódica - Uso de dados de grupo placebo externo extraídos do estudo APOLLO DB para estimativa de transições de estados de saúde entre pacientes sob melhor cuidado de suporte (BSC) - Mortalidade da população brasileira como limite inferior da taxa de mortalidade dos pacientes do modelo - Utilidade da população brasileira como limite superior da utilidade de pacientes do modelo	Parcialmente adequados à proposta, devido à falta de transparência na parametrização da curva de tempo em tratamento aplicada a vutrisirana sódica e ao uso de evidências fracas para estimativa de transições de estado de saúde entre pacientes com melhor cuidado de suporte (BSC)
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Parcialmente adequada à proposta, considerando ausência de avaliação dos efeitos de custos adicionais decorrentes de reações adversas e complicações no tratamento com vutrisirana sódica
Software	Microsoft Excel®	Adequado à proposta

9.1.1. População

Pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia em estágio

9.1.2. Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS como detentor do orçamento em âmbito federal para fundamentação da avaliação econômica, em conformidade com recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde(27).

9.1.3. Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

A análise econômica considerou horizonte temporal de vida inteira, a partir de coorte de pacientes com idade média inicial de 58 anos, sendo 64,6% homens, resultando em acompanhamento dos pacientes por até 25 anos, buscando capturar custos e potenciais benefícios do tratamento com vutrisirana sódica em comparação ao melhor cuidado de suporte (*best standard of care*, BSC). O modelo é baseado em ciclos de seis meses com base em periodicidade do acompanhamento médico dos pacientes da condição e taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde.

9.1.4. Método de modelagem

Um modelo de Markov com ciclos de seis meses com correção de meio ciclo, totalizando 25 anos foi construído no Microsoft Excel® para explorar resultados de saúde e custos associados ao tratamento de pacientes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia em estágio II (de Coutinho). O modelo consiste em sete estados de saúde, baseados em estágios *modified Polyneuropathy Disability Score* (mPND, denominado como PND na maior parte do documento do dossiê):

1. Estágio 0 (assintomático);
2. Estágio I (distúrbios sensoriais);
3. Estágio II (dificuldade de deambulação);
4. Estágio IIIa (uso de um instrumento de auxílio para deambulação);
5. Estágio IIIb (uso de dois instrumentos de auxílio para deambulação);
6. Estágio IV (confinamento a cadeira de rodas ou cama);
7. Morte.

Os estágios PND descritos no modelo econômico são posteriormente agregados em três estágios de Coutinho (denominado no dossiê como estágios de polineuropatia amiloidótica familiar, PAF) para correspondência à classificação apresentada no título do dossiê (pacientes em amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia estágio II):

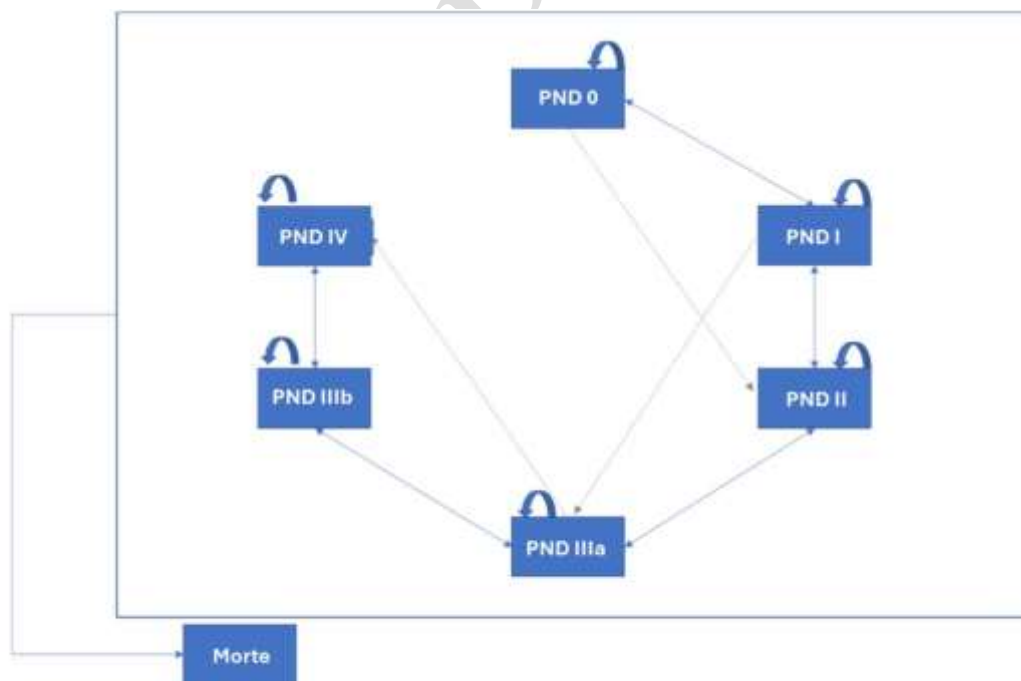
1. Estágio I (estágio inicial, correspondente a mPND I e II);
2. Estágio II (estágio intermediário, correspondente a mPND IIIa e IIIb);
3. Estágio III (estágio avançado, correspondente a mPND IV).

Os pressupostos do modelo incluem transições entre estados regidas pelas seguintes regras:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Pacientes iniciam modelo em estágios predeterminados conforme distribuição observada em PND IIIa e PND IIIb (estágio II) na linha de base de estudo HELIOS-A;
- Pacientes têm probabilidades de melhora, piora ou manutenção do estágio PND, assim como transição para morte em cada ciclo do modelo;
- Pacientes sob tratamento com vutrisirana sódica têm possibilidade de transição somente entre estados de saúde adjacentes a cada ciclo (seis meses);
- Pacientes sob melhor cuidado de suporte têm possibilidade de transição entre estados de saúde com ou sem adjacência a cada ciclo (seis meses);
- Probabilidades do modelo são estáveis para qualquer estado PND, à exceção de PND 0 (estado sem possibilidade de melhora) e PND IV (estado sem possibilidade de piora);
- Estado de saúde representado por PND 0 assume ausência de qualquer custo de tratamento devido à situação de paciente assintomático;
- Morte representa estado de saúde absorvente no modelo, assim, pacientes que alcançam o estado “morte” permanecem no mesmo estado de saúde até o final do horizonte de tempo do modelo.

A representação conceitual da estrutura do modelo econômico do dossiê é apresentada na Figura 4, a seguir:



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

Figura 4. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde para amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia.

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (página 80).

9.1.5. Desfechos de saúde

Os desfechos em saúde empregados referem-se a anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ, i.e., *Quality Adjusted Life Years*, QALY) como desfecho primário e anos de vida ganhos como desfecho secundário. As estimativas de QALY e anos de vida ganhos foram auferidas por meio do modelo econômico baseado em transições markovianas entre estados de saúde.

Os dados de desfechos empregados no estudo foram indiretamente estimados a partir de combinação de dados populacionais e epidemiológicos provenientes de diversas fontes identificadas na literatura científica, complementadas com dados referentes ao acompanhamento de pacientes sob tratamento com vutrisirana sódica extraídos do estudo HELIOS-A(17) e APOLLO(23), sendo parte da documentação suplementar redigida em alemão anexada pelo demandante no dossiê (conteúdo é inacessível à leitura direta pela maioria da população brasileira).

É especialmente importante destacar que dados de estágios PND computados no modelo econômico foram baseados em parâmetros extraídos de estudo cujos grupos de pacientes apresentavam diferenças demográficas e epidemiológicas substanciais, sendo fundamentados na comparação de braço composto por pacientes em grupo intervenção com vutrisirana sódica do estudo HELIOS-A(17) em relação ao braço de controle externo composto por pacientes em grupo placebo proveniente do estudo APOLLO(23).

Embora tenha sido adotada análise de escore de propensão como forma de controle de diferenças entre grupos de pacientes em estágio II nos estudos HELIOS-A(17) e APOLLO(23), os pacientes recrutados na linha de base do braço de tratamento com vutrisirana sódica do estudo HELIOS-A apresentavam maior proporção de pacientes em estágios PND I e II com menor nível de *modified Neuropathy Impairment Score* (mNIS) em comparação com participantes do grupo placebo externo do estudo APOLLO. Assim, os próprios autores do estudo apontam a necessidade de análises futuras para identificação dos potenciais impactos decorrentes de diferenças na gravidade da doença entre pacientes recrutados em cada braço de tratamento antes do início da intervenção(17).

A curva de tempo de tratamento para vutrisirana sódica foi parametrizada por meio de função de sobrevivência log-logística baseada em dados em nível individual do estudo HELIOS-A. Os dados foram empregados em modelos paramétricos inicialmente selecionados com base no Critério de Informação de Akaike (*Akaike Information Criterion*, AIC): exponencial (AIC=31,97), Weibull (AIC=31,04), log-logístico (AIC=31,05), log-normal (AIC=31,16), Gompertz (AIC=49,50) e gama (AIC=33,03).

Embora o modelo Weibull tenha apresentado melhor resultado em termos de AIC, o dossiê informa comportamento da curva implausível com prática clínica, sendo selecionada função de sobrevivência log-logística com base em inspeção visual pelo demandante. Entretanto, resultados gráficos das demais funções estão ausentes no dossiê, prejudicando a transparência do processo de tomada de decisão na construção do modelo.

9.1.6. Parâmetros e utilidades

Os parâmetros demográficos iniciais do modelo informado na documentação do dossiê são apresentados na tabela a seguir, assim como dados extraídos da publicação empregada como base de parametrização do modelo de avaliação econômica (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros demográficos e epidemiológicos do modelo.

Parâmetros	Valores		
	HELIOS-A(17)	APOLLO(23)	Modelo (dossiê)
Idade inicial	57,8 anos	61,6	58,0 anos
Proporção de homens	64,6%	75,3%	64,6%
Estado PND*			
PND IIIa	60,5% (23/38)	66,7% (22/33)	60,5% (23/38)
PND IIIb	39,5% (15/38)	33,3% (11/33)	39,5% (15/38)

* Obs.: Somente pacientes em PND IIIa e PND IIIb, que correspondem aos pacientes em estágio PAF II.

Os dados demográficos e epidemiológicos empregados no modelo econômico referentes ao tratamento com vutrisirana sódica foram extraídos do estudo HELIOS-A, complementados por informações provenientes de documentação do demandante, redigida em alemão (portanto, inacessível à maioria da população brasileira).

As probabilidades de transição referentes ao braço vutrisirana sódica do modelo foram baseadas em pacientes em estágio II ao início do estudo com dados sobre classificação PND no mês 18 do estudo HELIOS-A, enquanto probabilidades de transição referentes ao braço placebo foram calculadas com base em dados de pacientes de grupo controle externo do estudo APOLLO.

As transições de estados de saúde para pacientes sob tratamento com vutrisirana sódica basearam-se em cálculo de probabilidades de ocorrência de mudanças no estado de saúde (evolução, interrupção ou reversão da progressão da doença, medida por estágio PND) no 18º mês do estudo em comparação com linha de base, a partir de dados observados entre pacientes em estágio I ao início do estudo HELIOS-A (dossiê, página 82).

Por outro lado, as transições de estados de saúde no braço de pacientes sob melhor cuidado de suporte (BSC) foram baseadas em dados de pacientes tratados com placebo no grupo de controle externo do estudo APOLLO, proveniente de publicação apresentada em forma de pôster(30), possivelmente sem processo de revisão por pares.

As características do grupo controle externo representam população bastante diversa do presente modelo de avaliação econômica, considerando diferenças em termos de idade, sexo e estágio PND ao início dos estudos. A síntese das transições de estado PND para cada braço do estudo é apresentada na tabela a seguir (Tabela 3). A síntese das transições entre estados de saúde segundo grupo de tratamento da avaliação econômica é apresentada na tabela a seguir (Tabela 6).

Tabela 3. Proporção de pacientes, segundo ocorrência de transição de estado PND.

Transição	Valores n (%)	
	Vutrisirana sódica ¹	Melhor cuidado de suporte (BSC) ²

Melhora	13 (11,3%)	0 (0,0%)
Manutenção	82 (71,3%)	23 (41,8%)
Piora	20 (17,4%)	32 (58,2%)

¹ Reproduzido do dossiê (página 83).

² Reproduzido do dossiê (página 85).

Tabela 4. Matriz de probabilidade de transição por ciclo do modelo para pacientes sob tratamento com vutrisirana sódica e melhor cuidado de suporte (BSC), segundo estados PND.

de/para (vutrisirana sódica) ¹	Estados						Total
	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV	
PND 0	94% (95)	6% (20)					115
PND I	4% (13)	90% (82)	6% (20)				115
PND II		4% (13)	90% (82)	6% (20)			115
PND IIIa			4% (13)	90% (82)	6% (20)		115
PND IIIb				4% (13)	90% (82)	6% (20)	115
PND IV					4% (13)	96% (102)	115
de/para (BSC) ²	Estados						Total
	PND0	PNDI	PNDII	PNDIIIa	PNDIIIb	PNDIV*	
PND 0	0% (0)	0% (0)	0% (0)				0
PND I		0% (0)	0% (0)	0% (0)			0
PND II			0% (0)	0% (0)	0% (0)		0
PND IIIa			0% (0)	78% (23)	11% (16)	11% (16)	55
PND IIIb				0% (0)	75% (23)	25% (32)	55
PND IV					0% (0)	100% (55)	55

¹ Reproduzido do dossiê (páginas 83-85).

² Reproduzido do dossiê (páginas 86-87).

A descrição da estimativa da taxa de mortalidade por estágio PND indica uso de dados “agregados” e, simultaneamente, “em nível de paciente”, provenientes dos estudos HELIOS-A(17), APOLLO(23), “patisirana Global OLE” e “patisirana fase 2 OLE”; entretanto, há ausência de informação das referências correspondentes aos referidos dados no dossiê (página 89).

O cálculo de mortalidade por estágio PND foi obtido a partir de modelo multivariado de Cox utilizando estágio PND I como grupo referência, sendo a mortalidade de pacientes nos estágios PND 0 e I definidas segundo mortalidade geral da população brasileira, obtida da tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Tabela 5).

Tabela 5. Hazard ratios para mortalidade de pacientes, segundo estados PND.

Padrão de comparação	HR
PND 0/PND I em relação à população geral	1,00
PND II em relação a PND 0/PND I	1,57
PND IIIa em relação a PND 0/PND I	2,82
PND IIIb em relação a PND 0/PND I	3,08
PND IV em relação a PND 0/PND I	13,26

Fonte: Reproduzido do dossiê (página 90).

A definição de utilidades no modelo econômico é baseada em valores médios de utilidade estimados por meio do instrumento *EuroQoL 5-Dimensions* (EQ-5D), a partir de dados coletados nos estudos HELIOS-A(17), APOLLO(23) e “APOLO OLE”. Os dados de utilidade foram transpostos para *EuroQoL 5-Dimensions 3 Levels* (EQ-5D-3L) por meio de algoritmo de van Hout(31), sendo empregados para ambos os braços de tratamento (Tabela 6).

Tabela 6. Valores de utilidade.

Estado de saúde	N	Utilidade μ (EP)
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: Reproduzido do dossiê (página 91).

μ = média; EP = erro padrão.

A estratégia empregada de combinação de diversos braços de tratamento provenientes de bases de dados de diferentes estudos (HELIOS-A, APOLLO DB e APOLLO OLE) para estimativa de utilidades segundo estágios PND buscou ampliação do tamanho amostral para avaliação econômica. Entretanto, a estratégia resulta em viés pela baixa especificidade das utilidades estimadas para cada estado de saúde no modelo. Ademais, a ausência de diferenciação de valores de utilidade segundo braços de tratamento dos estudos, associada à transposição de medidas de utilidade por meio do mapeamento EQ-5D-5L para 3L e à imposição de teto de expectativa de vida baseada na tábua de vida para população brasileira introduzem incertezas relevantes na estimativa de anos de vida ajustados por qualidade e, consequentemente, comprometem a robustez da razão custo-utilidade incremental (RCUI).

Adicionalmente, desutilidades decorrentes de disfunção autonômica foram aplicadas somente aos pacientes sob o melhor cuidado de suporte (BSC, conforme dossiê, página 92), possivelmente inserindo viés na mensuração de custos referentes ao tratamento comparador, embora potenciais melhorias decorrentes do tratamento com vutrisirana sódica já sejam capturadas por meio do EQ-5D, conforme afirmativa do próprio demandante (dossiê, página 79):

Estudos estabeleceram que variações no NIS [*Neuropathy Impairment Score*] e em ferramentas de mensuração de qualidade de vida estão associadas a variações no estado

PND (114,115) o que sugere que esta classificação é capaz de capturar as variações sensoriais e em qualidade de vida observadas em ferramentas específicas. (...) A maior granularidade permitida pela escala PND [*em oposição à classificação de Coutinho*] 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**. (grifo nosso).

Por fim, é importante destacar problemas relacionados à transparência e à rastreabilidade externa dos parâmetros de efetividade empregados no modelo econômico, em vista do uso de evidências clínicas marcadas por limitações metodológicas relevantes:

- Uso de dados de múltiplos estudos combinados (especialmente HELIOS-A, complementado por APOLLO DB/OLE), cujo delineamento contempla somente pacientes em estágio II de Coutinho de forma indireta como subgrupo dentro de população de maior amplitude em termos de classificação da doença (estágios PND I a PND IIIb);
- Fragilidades no cálculo de efetividade incremental do modelo a partir de dados de estudo aberto com comparador externo, baseados na mensuração de efeitos genéricos dos tratamentos dentro de grupo populacional com características heterogêneas, sendo impossível aferir diretamente dados de efeitos específicos relativos ao subgrupo de maior gravidade funcional.

9.1.7. Parâmetros de custo

O modelo de avaliação econômica incluiu custos médicos diretos referentes aos tratamentos para pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II (de Coutinho), sendo:

- Custo direto semestral para aquisição e aplicação de vutrisirana sódica
- Custo direto semestral de manejo da doença segundo estágio PND, definidos a partir de consulta a painel de especialistas:
 - Medicamentos
 - Procedimentos diagnósticos
 - Procedimentos clínicos ambulatoriais
 - Procedimentos clínicos/cirúrgicos com internação
- Custos diretos com órteses, próteses e materiais especiais (OPME) segundo estágio PND
- Custo direto de fim de vida

Os valores estipulados para maioria dos custos, incluindo custo de fim de vida (R\$ 4.602,19), foram obtidos por meio de fontes de dados públicas referentes ao Sistema Único de Saúde, referentes a diferentes períodos de apuração (Tabela 7); entretanto, há ausência de informações quanto à aplicação de correção monetária.

Tabela 7. Valores de custos por semestre.

Estado de saúde	Manejo	OPME
-----------------	--------	------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

PND 0	0,00	0,00
PND I	1.204,00	0,00
PND II	2.881,33	175,29
PND IIIa	3.640,51	956,39
PND IIIb	3.920,48	2.417,42
PND IV	5.699,66	7.267,98

Fonte: Reproduzido do dossiê (páginas 94-95).

O custo referente à aquisição de vutrisirana sódica foi informado pelo demandante, a partir de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) livre de impostos com desconto de 73,78% (R\$ 118.984,11 por dose), estipulado por compromisso de fornecimento do medicamento ao Ministério da Saúde via importação.

O custo referente à aplicação do medicamento foi estimado a partir de cálculo com base em microcusteio dos recursos necessários para infusão subcutânea (R\$ 11,59 por dose), incluindo serviços de profissionais de saúde e materiais de consumo, extraídos de fontes de dados públicas e informações complementares do setor privado.

A partir dos parâmetros de dosagem do medicamento para tratamento da doença, o custo direto anual de aquisição e aplicação de vutrisirana sódica foi estimado em R\$ 475.936,44 (quatro aplicações do medicamento em ambiente hospitalar por ano, sendo uma dose do medicamento para cada aplicação).

A avaliação econômica desconsiderou custos associados a eventos adversos moderados e graves decorrentes do tratamento com vutrisirana sódica, que foram identificados em documentação pertinente aos estudos empregados como base da modelagem econômica e incluídos na documentação do medicamento junto à *US Food and Drug Administration* (FDA) (34), a saber:

- Suplementação com vitamina A para pacientes que desenvolveram deficiência vitamínica após o início do tratamento (~80%);
- Acompanhamento contínuo de outras reações adversas, especialmente dores nas extremidades (~15%) e artralgia (~11%);
- Monitoramento regular de indicadores cardiorespiratório de pacientes devido à ocorrência de dispneia (~7%) e bloqueio cardíaco atrioventricular (~1,6%).

Por fim, é imprescindível apontar incertezas associadas à estimativa de custos de manejo por meio de painel Delphi, representando custos calculados com base em opiniões de especialistas em lugar de custos reais no contexto do Sistema Único de Saúde. O uso de parâmetros de custos de manejo com maior potencial de viés influencia resultados relativos aos estágios de menor progressão funcional, gerando limitações na robustez dos dados econômicos do modelo de avaliação.

9.1.8. Análise de sensibilidade

As incertezas nos parâmetros do modelo econômico foram exploradas por meio análises de sensibilidade determinística e probabilística (1.000 iterações), sendo realizadas alterações nos seguintes parâmetros do modelo:

- Características populacionais (idade e proporção de homens);

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Taxas de desconto aplicadas a custos e desfechos em saúde;
- Distribuição de pacientes entre estágios PND IIIa e PND IIIb;
- *Hazard ratios* segundo estágios PND;
- Probabilidades de transição de estágio PND no tratamento com vutrisirana sódica;
- Utilidades segundo estágios PND;
- Desutilidades por disautonomia nos estágios PND II, PND IIIa, PND IIIb e PND IV;
- Custo de administração hospitalar da vutrisirana sódica;
- Custos de manejo da doença por estágio PND;
- Custos com OPME segundo estágio PND;
- Custo de fim de vida;
- Idade de aposentadoria e salário mensal dos pacientes;
- Perdas produtivas de pacientes e cuidadores.

O documento do dossiê falha em informar diretamente distribuições aplicadas a cada um dos parâmetros do modelo na análise de sensibilidade probabilística, contendo somente intervalos de variação.

As informações referentes às distribuições são apresentadas indiretamente na planilha contendo operacionalização do modelo de avaliação econômica, sendo empregadas:

- Distribuição Dirichlet para parâmetros de distribuição de pacientes segundo estágio PND e eficácia de vutrisirana sódica na transição de estágios PND;
- Distribuição normal para parâmetros de utilidade segundo estágio PND;
- Distribuição gama para custos, utilidades, desutilidades, salários, idade de aposentadoria e *hazard ratios* referentes à mortalidade segundo estágio PND;
- Distribuição beta para perdas produtivas de pacientes e cuidadores segundo estágio PND.

9.1.9. Análise de dados

A análise de dados foi baseada nos resultados do modelo de avaliação econômica no cenário base, a partir da estimativa de custos e desfechos em saúde do tratamento com medicamento vutrisirana sódica em comparação com melhor cuidado de suporte (BSC), expressa em análise custo-utilidade incremental (reais por ano de vida ajustado por qualidade) e análise custo-efetividade incremental (reais por ano de vida).

A análise de sensibilidade determinística apontou como principais determinantes taxas de desconto aplicadas sobre custos e desfechos em saúde, *hazard ratio* das taxas de mortalidade segundo estágios PND e probabilidades de transição entre estados de saúde para vutrisirana sódica ou probabilidade de piora do estado de saúde no braço de melhor cuidado de suporte (BSC). A análise de sensibilidade probabilística apresentou distribuição de casos concentrada no quadrante superior direito (quadrante I, maior custo e maior efetividade do medicamento em relação ao comparador).

9.1.10. Resultados

A efetividade dos tratamentos sob comparação no modelo de avaliação econômica correspondeu a 8,63 anos de vida adicionais (3,28 anos de vida ajustados por qualidade) no tratamento com vutrisirana sódica, enquanto o melhor cuidado de suporte (BSC) correspondeu a 5,71 anos de vida adicionais (0,07 anos de vida ajustados por qualidade).

O resultado da avaliação de custos apresentada no dossiê, considerando demais custos decorrentes do tratamento dos pacientes, resultou em custo global de R\$ 2.018.845 para o tratamento com vutrisirana sódica frente ao custo global de R\$ 66.940 para o melhor cuidado de suporte (custo adicional de R\$ 1.951.905 para tratamento com vutrisirana sódica em relação ao BSC). A razão custo-efetividade incremental da vutrisirana sódica em comparação com melhor cuidado de suporte, portanto, foi R\$ 668.580 por ano de vida ganho; representando razão custo-utilidade incremental de R\$ 608.075 por ano de vida ganho ajustado por qualidade.

Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade.

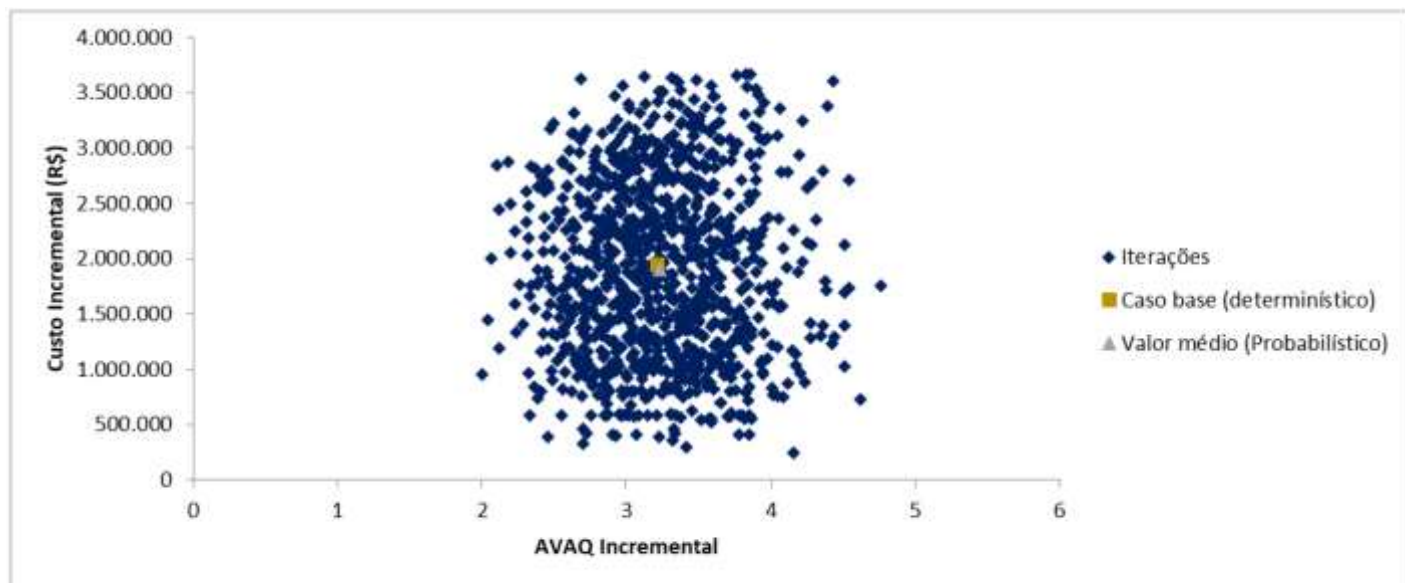
Variável	Vutrisirana sódica	Melhor cuidado de suporte
Custo (R\$)	2.018.845	66.940
Desfechos		
Anos de vida (AV)	8,63	5,71
Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	3,28	0,07
Custo incremental (R\$)	1.951.905	
Efeito incremental		
Anos de vida (AV)	2,92	
Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	3,21	
RCEI (R\$)		
Anos de vida (AV)	668.580	
Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	608.075	

O cenário de base apresenta substanciais diferenças dos efeitos nos dois braços sob comparação, potencialmente sinalizando alta dependência dos resultados da avaliação econômica em relação aos pressupostos de transição e utilidade adotados no modelo. Em vista da aplicação de dados de estudos clínicos com nível de incerteza moderada e potencial viés na inserção de braço comparador externo, são necessárias análises de sensibilidade adicionais para verificação crítica do modelo de avaliação.

É particularmente preocupante que tenham sido conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística de cunho limitado no modelo de avaliação econômica, verificando-se a mera reprodução de padrões expressos nos parâmetros do modelo (Figura 5), em vista da baixa especificidade dos parâmetros comparativos de efeitos em saúde registrados entre braços de tratamento estabelecidos por meio de estudos de comparação indireta e potenciais vieses na estimativa de custos de manejo da doença e transições de estados de saúde para melhor cuidado de suporte.

Os desfechos e as transições de estados de saúde relativas ao braço de controle externo (placebo), utilizadas na representação do grupo de melhor cuidado de suporte (BSC), são baseadas em população caracterizada por diferenças demográficas e epidemiológicas substanciais em relação à população do braço de tratamento com vutrisirana sódica.

Ademais, foram incluídas desutilidades por disfunção autonômica no grupo de melhor cuidado de suporte (BSC). Em contraposição, os custos do tratamento com vutrisirana sódica excluem custos relativos aos efeitos adversos identificados e registrados na documentação do medicamento junto ao FDA.



Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; ASP: análise de sensibilidade probabilística.

Figura 5. Plano de custo-efetividade da avaliação econômica para amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia estágio II.

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (página 100).

Por fim, o demandante indica necessidade de adoção de limiar de custo-efetividade baseado em R\$ 600.000 por QALY (ou quintuplo do valor do limiar excepcionalmente considerado para doenças raras e outras situações de exceção, R\$ 120.000 por QALY, ou, alternativamente, correspondente a R\$ 105.000 por ano de vida adicional), seguindo recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec)(32).

Em consonância com Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde(29) página 69, destaca-se a necessidade de modificadores negativos no uso dos limiares de custo-efetividade do presente dossiê, considerando-se a fragilidade das premissas adotadas na construção do modelo de avaliação econômica no que tange às seguintes evidências:

- Estimativa da magnitude dos efeitos da vutrisirana sódica em relação ao comparador baseado em grupo de controle externo caracterizado por substanciais diferenças demográficas e epidemiológicas em relação ao grupo intervenção;
- Qualidade das evidências apresentadas quanto aos efeitos do melhor cuidado de suporte (BSC), tendo em vista o emprego de estudo apresentado em forma de pôster em evento acadêmico, possivelmente sem processo de revisão por pares;
- Ausência de considerações quanto aos custos dos efeitos adversos da vutrisirana sódica na construção do modelo de avaliação econômica apresentado no dossiê.

9.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário da incorporação do medicamento vutrisirana sódica para tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II (de Coutinho), em comparação ao melhor cuidado de suporte (BSC) no Sistema Único de Saúde (SUS), foi fundamentada em mensuração das diferenças no custo direto ao pagador em três cenários alternativos, conforme síntese das características do estudo apresentadas no quadro a seguir (Quadro 13).

Quadro 13. Características da análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Especificação	Comentário
Modelo analítico	Análise de impacto orçamentário	Adequado à proposta
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequada à proposta
População-alvo	Pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II	Adequada à proposta
Intervenção	Vutrisirana sódica	Adequada à proposta
Comparadores	Melhor cuidado de suporte (BSC)	Adequado à proposta
Horizonte temporal	Cinco anos	Adequado à proposta
Estimativa de demanda	Projeção de demanda com base em dados de judicialização	Parcialmente adequada à proposta, considerando potencial subestimação do grupo de pacientes elegíveis para tratamento
Estimativa de custos	Custos diretos em conformidade com modelo de avaliação econômica	Parcialmente adequada à proposta, em vista da ausência de cômputo de custos relacionados a reações adversas e complicações no tratamento com vutrisirana sódica
Market share	Cenário de incorporação gradual de 38% a 100% entre primeiro e quinto ano	Adequada à proposta
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada baseada em dois cenários alternativos de participação de mercado	Adequada à proposta
Software	Microsoft Excel®	Adequado à proposta

9.2.1. Perspectiva

A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como detentor do orçamento em âmbito federal no contexto do sistema de saúde brasileiro.

9.2.1. Horizonte temporal

O horizonte temporal avaliado refere-se ao período de 5 anos (2026-2030), conforme recomendação da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde(33).

9.2.3. População elegível

A estimativa de população elegível ao tratamento da hATTR com polineuropatia em estágio II (n=311) foi baseada em dados do Relatório de Recomendação nº 964/2025, estimada a partir de consulta às secretarias de saúde quanto a demandas judiciais para tratamento de pacientes com medicamentos com indicação similar à vutrisirana sódica.

Consequentemente, o demandante considerou a projeção de 311 pacientes como população elegível para tratamento com vutrisirana sódica em 2026, aplicando taxas moderadas de evolução anual da demanda até 2030. A síntese dos parâmetros da análise de impacto orçamentário apresentada no dossiê está destacada na tabela a seguir (Tabela 9).

É importante destacar que, a partir dos parâmetros estipulados na documentação do demandante, o custo unitário anual do tratamento com vutrisirana sódica (em reais), estimado a partir do modelo de avaliação econômica, apresenta substancial declínio entre primeiro e quinto ano da análise de impacto orçamentário (-54,85% em cinco anos), enquanto o tratamento comparador (BSC) tem declínio significativamente menor (-23,82%) no mesmo período (Tabela 9). Embora o dossiê aponte que sejam dados provenientes dos cálculos de custo explicitados na seção de avaliação econômica, há ausência de apontamentos quanto à inserção de parâmetros para redução de preços dos tratamentos ao longo do tempo na metodologia.

Tabela 9. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário.

Parâmetros	Ano				
	2026	2027	2028	2029	2030*
População elegível (a)	311	312	315	316	318
Taxa de crescimento					
Participação de mercado					
Vutrisirana sódica (c)	38%	50%	65%	73%	100%
BSC (b)	62%	50%	35%	27%	0%
Cenário 1 - menor adesão (d)	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário 2 - maior adesão (e)	50%	75%	90%	95%	100%
Custo unitário de tratamento em reais ¹					
BSC (f)	10.577	10.483	9.913	9.061	8.058
Variação anual no valor ²	---	-0,89%	-5,44%	-8,59%	-11,07%
Vutrisirana sódica (g)	476.327	448.581	390.288	304.302	215.085
Variação anual no valor ²	---	-5,82%	-12,99%	-22,03%	-29,32%
Impacto orçamentário					
Cenário de referência $h=a*f$	3.289.551	3.270.702	3.125.235	2.869.944	2.576.607
Cenário com vutrisirana sódica $i=(a*b*f)+(a*c*g)$	58.331.839	72.663.344	87.403.505	85.715.759	109.178.551
Impacto orçamentário incremental $j=i-h$	55.042.288	69.392.642	84.278.271	82.845.815	106.601.944

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante (páginas 102-104).

¹ Valores sem taxa de desconto (página 103).

² Valores calculados a partir do custo unitário de tratamento informado pelo demandante.

Em vista da utilização de dados provenientes do Ministério da Saúde como parâmetros para análise de impacto orçamentário, seria necessária uma revisão do estudo a partir de melhorias no modelo de avaliação econômica, a qual provavelmente resultaria em alteração dos parâmetros da análise de impacto orçamentário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.2.4. Estimativa de recursos e custos

As estimativas de recursos e custos empregadas na análise de impacto orçamentário são provenientes do modelo de avaliação econômica baseada na comparação de vutrisirana sódica com o melhor cuidado de suporte (BSC) para o tratamento de pacientes adultos com hATTR com polineuropatia em estágio II (de Coutinho).

9.2.5. Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário apontam para potencial incremento de 398 milhões de reais ao longo de cinco anos (Tabela 10).

Tabela 10. Análise de impacto orçamentário.

Cenário	Ano					Total
	2026	2027	2028	2029	2030*	
Projetado	58.331.839	72.663.344	87.403.505	85.715.759	109.178.551	413.292.998
Referência	3.289.551	3.270.702	3.125.235	2.869.944	2.576.607	15.132.039
Incremental	55.042.288	69.392.642	84.278.271	82.845.815	106.601.944	398.160.960

Fonte: Reproduzido do dossiê da demandante (página 105).

A partir dos cenários de análise de sensibilidade propostos pelo demandante, o impacto orçamentário acumulado poderia variar entre R\$ 303.204.609 e R\$ 489.221.097, conforme resultados apontados no dossiê (página 106).

Uma revisão do modelo de avaliação econômica para minimização dos potenciais vieses decorrentes de fragilidades nos pressupostos e fontes de evidências utilizados na estimativa de custos e desfechos em saúde possivelmente resultará em modificação dos resultados da análise de impacto orçamentário.

Limitações e Suposições

Há ausência de seção de limitações e suposições quanto à estrutura do modelo, às fontes de informação e aos dados incorporados no desenvolvimento da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário, assim como faltam elementos quanto à completude e à qualidade das informações e fontes de dados utilizadas como base da modelagem.

Conclusões

O dossiê aponta cenário desfavorável ao medicamento vutrisirana sódica para tratamento de pacientes com adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia em estágio II a partir de um modelo de avaliação econômica baseado na comparação com tratamento atualmente ofertado no Sistema Único de Saúde (melhor cuidado de suporte, BSC).

A proposta de preço do medicamento vutrisirana sódica com desconto 73,78% sobre o PMVG sem impostos resulta no valor de aquisição correspondente a R\$ 118.984,11 por dose do medicamento, equivalente a R\$ 475.936,44

por ano por paciente. Os resultados da avaliação econômica apresentada indicam uma razão custo-utilidade incremental de R\$ 608.075 por ano de vida ajustado por qualidade e uma razão custo-efetividade incremental de R\$ 668.580 por ano de vida ganho.

Os indicadores de razão custo-efetividade e razão custo-utilidade apresentados no modelo de avaliação econômica quanto à potencial incorporação do medicamento vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes com adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) com polineuropatia em estágio II ultrapassam substancialmente qualquer valor de limiar aceitável dentro do contexto do Sistema Único de Saúde.

O dossiê aponta potencial impacto orçamentário de R\$ 398.160.960 em cinco anos de incorporação gradual do medicamento, em comparação com os melhores cuidado de suporte, variando entre R\$ 303.204.609 e R\$ 489.221.097. Mesmo após reformulações na análise de impacto orçamentário, em conformidade com recomendações do Ministério da Saúde, ainda restam potenciais vieses decorrentes de elementos do modelo de avaliação econômica no dossiê, comprometendo a robustez dos resultados.

A fundamentação do modelo de avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário do dossiê apresentam pressupostos e parâmetros propensos a viés, a saber:

- Ausência de transparência na provisão de material suplementar em alemão contendo informações fundamentais para extração de medidas de eficácia do tratamento com vutrisirana sódica;
- Uso de evidências fracas para estimativa de transições de estado de saúde entre pacientes com o melhor cuidado de suporte (BSC);
- Fragilidade das evidências apresentadas como justificativa para incorporação de desutilidades por disfunção autonômica no braço de avaliação referente ao BSC;
- Ausência de incorporação de desutilidades ou custos de saúde adicionais decorrentes de reações adversas e complicações no tratamento com vutrisirana sódica;
- Ausência de transparência na parametrização da curva de tempo em tratamento aplicada a vutrisirana sódica decorrente de falha na reprodução de demais resultados gráficos além da função de sobrevivência log-logística.

10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em maio de 2026 nas seguintes agências internacionais de ATS: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (Argentina), CDA-AMC (*Canada's Drugs Agency*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (Austrália), TLV (Suécia) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia). Os resultados encontrados são apresentados a seguir.

Quadro 14. Recomendações das agências de ATS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Agência de ATS	País	Recomendação
ANMAT	Argentina	A vutrisirana é recomendada desde 2024 para reembolso como uma opção para o tratamento da amiloidose relacionada à transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia nos estágios 1 e 2.
CDA-CDATH(34)	Canadá	A vutrisirana é recomendada desde 2024 para reembolso como uma opção para o tratamento da amiloidose relacionada à transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia nos estágios 1 e 2. A recomendação está vinculada a condicionantes.
NICE(35)	Reino Unido	A vutrisirana é recomendada desde 2023 como uma opção para o tratamento da amiloidose relacionada à transtirretina hereditária em adultos. A recomendação está vinculada a condicionantes.
PBAC(36)	Austrália	A vutrisirana é recomendada desde 2023 como uma opção para o tratamento da amiloidose relacionada à transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia nos estágios 1 e 2. A recomendação está vinculada a condicionantes.
SMC	Escócia	A vutrisirana é recomendada desde 2023 como uma opção para o tratamento da amiloidose relacionada à transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia nos estágios 1 e 2. A recomendação está condicionada ao fornecimento da droga de acordo com um esquema de acesso que mantenha a custo-efetividade na qual a decisão foi baseada.
TLV	Suécia	A vutrisirana é recomendada desde 2023 como uma opção para o tratamento da amiloidose relacionada à transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia nos estágios 1 e 2. A recomendação está vinculada a condicionantes.

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; CDA-AMC: *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para **o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II**. A busca não foi restrita ao estágio da doença. A busca foi realizada em abril de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

- **ClinicalTrials:** *Amyloid Neuropathies, Familial | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021* (1);
- **Cortellis:** *Current Development Status (Indication (Familial amyloid neuropathy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (2).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (3-5).

O medicamento constante no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Amiloidoses Associadas à Transtirretina vigente, está indicada para polineuropatia amiloide associada à transtirretina **somente para o estágio I (tafamidis meglumina 20 mg; Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 12, de 24 de julho de 2025)**, sendo que o seu registro na

Anvisa ocorreu em 2019, para a doença nos estágios I (inicial) e II (intermediário). Portanto, o tafamidis meglumina foi excluído desta análise.

Não foram consideradas as tecnologias avaliadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) com recomendação final de não incorporação para **amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II (inotersena** [Relatório de Recomendação nº 799 - Portaria SCTIE/MS nº24/2023; Relatório da Recomendação nº 922 - Portaria SCTIE/MS nº 47/2024]; **patisirana** [Relatório de Recomendação nº 800 - Portaria SCTIE/MS nº58/2023]).

Cabe informar que a **nutrisirana** foi avaliada anteriormente, em novembro de 2025, pela Conitec com decisão final de não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II, pois “mesmo após ampla discussão e entendendo a necessidade médica, a eficácia do medicamento e os esforços da empresa com o desconto apresentado, foi considerado que os resultados apresentados pela avaliação econômica tornam a tecnologia não sustentável para o SUS” (Relatório de Recomendação nº 964 - Portaria SCTIE/MS nº 11/2025)] (6).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (7) e CDA (*Canada’s Drug Agency*) (8).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia (Quadro 15).

Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Eplontersena	Inibidor da transtirretina; inibidor do gene TTR	Subcutânea	-	FDA (2023) EMA (2025) Anvisa (2025)	Nice: favorável (2024)
Diflunisal	Modulador de transtirretina	Oral	-	EMA (2025) Anvisa e FDA: sem registro	-
Nucresirana	Modulador de transtirretina	Subcutânea	Fase 3 ^a	-	-
Ziclumerana	Inibidor do gene TTR	Intravenosa	Fase 3 ^a	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *Food and Drug Administration*; Nice – *National Institute For Health And Care Excellence*; TTR – proteína transtirretina.

^a Recrutando.

A **eplontersena** é um inibidor da transtirretina, inibidor do gene da proteína transtirretina (TTR), que foi desenvolvido para o tratamento da **polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina**. Na FDA, o medicamento está aprovado para o tratamento da polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

em adultos, sem restrição a estágios da doença. Na **Anvisa** e **EMA**, está aprovado para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia em **estágio I ou II**. No **Nice** o medicamento está recomendado como uma opção para o tratamento da amiloidose hereditária relacionada à transtirretina em adultos com polineuropatia em **estágio I ou II** (1-5; 7).

O **diflunisal**, lançado originalmente no mercado farmacêutico na década de 70-80 como um anti-inflamatório não esteroideal, foi avaliado para o tratamento da polineuropatia causada pela amiloidose hereditária mediada pela transtirretina. O medicamento foi aprovado na **EMA** em julho de 2025 para o tratamento da amiloidose hereditária mediada pela transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia de **estágio I ou estágio II**. Em julho de 2025, a FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao medicamento para o tratamento da amiloidose mediada por transtirretina (2, 3).

A **nucesirana** é uma oligonucleotídeo conjugado, siRNA (*small interfering RNA* - RNA de interferência pequeno), modulador de transtirretina, que está em desenvolvimento para o tratamento da amiloidose por transtirretina, cardiomiopatia amiloide por transtirretina e **amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia**. Em dezembro de 2025 foi iniciado um estudo clínico de **fase 3** (NCT07223203), aberto e com controle ativo (vutrisirana), para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia. A conclusão do estudo está prevista para junho de 2031. Em julho de 2025, a FDA concedeu a designação de *Fast Track* ao medicamento para o tratamento da amiloidose mediada por transtirretina selvagem ou hereditária (2).

A **ziclumerana** é uma terapia gênica CRISPR in vivo, inibidor do gene TTR que está em desenvolvimento para o tratamento da **amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia** e amiloidose hereditária por transtirretina com cardiomiopatia. Em novembro de 2024 foi iniciado um estudo clínico de **fase 3** (NCT06672237), duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança e a eficácia da tecnologia em pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia. A conclusão do estudo está prevista para agosto de 2028, com resultados de segurança e eficácia preliminares positivos (1, 2).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências de eficácia e segurança da vutrisirana baseiam-se integralmente em um único ensaio aberto com placebo externo ajustado por escore de propensão. Apesar de melhoras estatisticamente significativas em 18 meses em escores de comprometimento neurológico, incapacidade e qualidade de vida, diminuição da TTR sérica e perfil de segurança aceitável, o significado clínico desses achados é incerto. Não foi possível determinar a correlação entre os escores medidos e os estágios da doença, não foi detectada diferença na mortalidade e não foram identificados dados de longo prazo sobre esses desfechos clinicamente relevantes. O risco de viés foi classificado como intermediário a alto (RoB 2) e a certeza da evidência como muito baixa a baixa (GRADE) em todos os desfechos avaliados.

A validade da avaliação econômica apresentada ao dossiê requer ressalvas devido a falhas identificadas na estrutura e nos pressupostos aplicados à modelagem, assim como vieses detectados em medidas de efetividade, custos

e desfechos baseadas em evidências questionáveis. A razão de custo-utilidade incremental (R\$ 608.075/QALY) supera em cerca de cinco vezes o limiar de exceção para doenças raras (R\$ 120.000/QALY), com modelagem enviesada a favor da tecnologia e impacto orçamentário de R\$ 398,2 milhões em cinco anos provavelmente subestimado.

A tecnologia já recebera recomendação de não incorporação para esta indicação no Relatório nº 964/2025. O único fato novo é a proposta de preço (desconto de 73,78% sobre o PMVG de agosto/2025 condicionado a isenções tributárias), sem qualquer evidência científica de eficácia adicional apresentada — de modo que as incertezas que fundamentaram aquelas decisões permanecem. Ainda que o desconto melhore a custo-efetividade, é insuficiente para aproximá-la dos limiares da Conitec e não resolve as fragilidades das evidências e da modelagem; as recomendações favoráveis de agências internacionais são condicionadas e reconhecem as mesmas incertezas.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 32/2026 esteve aberta durante o período de 9/03/2026 a 19/03/2026 e recebeu 8 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O paciente possui 37 anos, reside em Tobias Barreto (Sergipe) e convive com amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia (hATTR-PN) desde outubro de 2020. O diagnóstico surgiu após histórico familiar (o pai faleceu em 2017 pela mesma doença, sem tratamento disponível à época) e investigação motivada por uma perda de peso severa e rápida, caindo de 115 kg para 75 kg. Antes do agravamento dos sintomas, era técnico de manutenção em informática e mantinha rotina ativa e saudável, hoje encontra-se afastado do trabalho. Os sintomas da doença incluíram formigamento e queimação que se espalharam dos pés para pernas e braços, perda significativa de força e autonomia (incapacidade de se levantar do chão sem apoio), tonturas frequentes com sensação de desmaio e episódios graves de diarreia alternados com constipação, além de forte impacto emocional pela perda gradual de independência.

Quanto ao tratamento, iniciou o uso de tafamidis em 2021, que funcionou apenas como medida paliativa, sem impedir a progressão da doença. Passou então a utilizar a vutrisirana por via judicial, recebendo duas doses (setembro e dezembro de 2025). A terceira dose, prevista para março de 2026, foi bloqueada por recurso judicial do Estado, deixando o paciente cerca de sete meses sem qualquer tratamento ativo, à espera de retomar temporariamente o tafamidis. Durante os seis meses sob efeito da vutrisirana, relatou interrupção da progressão da doença, retomada da capacidade de caminhar, passear com o cachorro e subir escadas, redução expressiva das tonturas e das crises de diarreia, além de melhora na qualidade do sono. Não relatou efeitos adversos relevantes com o uso do medicamento.

Sobre a qualidade de vida, destacou que recuperar tarefas simples do cotidiano representa, para um paciente com doença neurodegenerativa progressiva, a preservação da dignidade, da autonomia e da convivência familiar, associando o acesso ao tratamento eficaz à possibilidade de seguir ativo e com esperança no futuro.

Nas perguntas, um membro do Comitê questionou sua atividade profissional e o que motivou a suspeita diagnóstica em 2020. O paciente explicou que trabalhava com manutenção em informática, hoje afastado, e que a suspeita surgiu após perda de peso inexplicada enquanto praticava ciclismo; o diagnóstico foi confirmado por teste genético indicado por uma geneticista em Aracaju, após indicação de um primo, dando positivo nele e em uma irmã. Relatou ainda que o tafamidis só foi iniciado em 2021, quando os exames neurológicos mostraram agravamento.

Um segundo membro do Comitê perguntou sobre o período exato de uso da vutrisirana e a conduta médica após a interrupção judicial. O paciente confirmou o uso entre setembro e dezembro de 2025 e a suspensão da dose de março de 2026, informando que retomou o pedido de tafamidis pelo SUS como suporte paliativo enquanto busca reestabelecer judicialmente o acesso à vutrisirana, enfrentando atrasos burocráticos e prazos de até 45 dias para entrega do medicamento.

O vídeo da 155ª Reunião Ordinária ou Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

14. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

O Comitê de Medicamentos reconheceu a gravidade, o caráter multissistêmico e a progressão contínua da amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia. Destacou-se que os pacientes no estágio 2 apresentam comprometimento funcional mais avançado, geralmente com necessidade de apoio unilateral ou bilateral para deambular, e que não há terapia farmacológica modificadora da doença disponível no Sistema Único de Saúde para essa população, cujo cuidado se concentra em medidas de suporte e acompanhamento multidisciplinar.

A discussão clínica concentrou-se nas evidências do estudo HELIOS-A, ensaio aberto no qual os pacientes tratados com vutrisirana foram comparados a um grupo placebo externo proveniente do estudo APOLLO.

Os resultados apresentados indicaram diferenças favoráveis à vutrisirana em desfechos neurológicos, qualidade de vida, capacidade de marcha, estado nutricional, funcionalidade autorrelatada e concentração sérica de transtirretina. Contudo, parte dos membros considerou que, embora algumas diferenças fossem estatisticamente significativas, permaneciam dúvidas quanto à relevância clínica da magnitude dos efeitos e à correspondência desses resultados com mudanças efetivas no estágio da polineuropatia. O caráter aberto do HELIOS-A, o uso de desfechos parcialmente subjetivos e a adoção de controle externo também foram apontados como fontes de risco de viés.

Em contraponto, outros membros consideraram que o conjunto das evidências, associado ao mecanismo de ação da vutrisirana, à história natural da doença e à experiência clínica, indicava benefício relevante. Foi destacado que a vutrisirana reduz a produção hepática da transtirretina por meio de interferência de RNA, diminuindo a formação de novos depósitos amiloides. Na avaliação desses membros, a melhora ou a menor deterioração observada nas escalas

neurológicas e funcionais representava benefício clínico importante, sobretudo diante da progressão esperada na ausência de terapia modificadora da doença.

O especialista convidado relatou que pacientes tratados com terapias de silenciamento gênico podem apresentar estabilização ou melhora de manifestações como dor neuropática, alterações gastrointestinais, tontura, fadiga, distúrbios do sono e dificuldade de marcha. Ressaltou que o início precoce do tratamento tende a proporcionar resultados mais favoráveis, pois os danos neurológicos acumulados podem ser irreversíveis. Ainda assim, considerou que pacientes no estágio 2 podem obter benefícios relacionados à preservação da mobilidade, da autonomia e da participação nas atividades cotidianas.

Durante a discussão, foi destacado que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas prevê a avaliação de alternativas para pacientes que apresentam progressão durante o uso de tafamidis, mas não estabelece opção farmacológica modificadora da doença para aqueles que evoluem para o estágio 2. Parte dos membros e o especialista consideraram, portanto, que existe uma necessidade de saúde não atendida para essa população.

Os membros também discutiram a separação da avaliação da vutrisirana entre os estágios 1 e 2. Foi observado que essa classificação pode não representar adequadamente a continuidade clínica da doença, pois a transição entre os estágios está relacionada principalmente à necessidade de apoio para deambulação. Assim, pacientes com condições clínicas semelhantes podem ser classificados de maneira distinta conforme o uso de bengala, muleta ou outro dispositivo. Alguns participantes defenderam que a decisão considerasse a resposta ao tratamento e a progressão clínica, e não exclusivamente o estágio da polineuropatia.

Na avaliação econômica, a vutrisirana foi comparada aos melhores cuidados de suporte e apresentou ganhos estimados em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade. Entretanto, foram apontadas incertezas relacionadas ao uso de controle externo, às diferenças entre as populações empregadas na parametrização, às probabilidades de transição entre estados de saúde, à aplicação de desutilidades ao comparador e à não inclusão de determinados custos de eventos adversos e monitoramento. Também foram mencionadas limitações de transparência na seleção das curvas de sobrevivência e na utilização de algumas fontes de dados.

Embora tenha sido reconhecido o benefício clínico potencial, a razão de custo-utilidade incremental foi considerada elevada. Discutiu-se que a menor eficiência econômica no estágio 2 poderia estar associada ao comprometimento funcional já acumulado e à menor possibilidade de recuperação de danos neurológicos. Alguns participantes ressaltaram que o tratamento no estágio 1 ofereceria maior oportunidade de preservação da qualidade de vida, enquanto outros ponderaram que essa consideração não eliminava o potencial benefício para pacientes no estágio 2, sobretudo diante da ausência de alternativa farmacológica disponível no SUS.

Quanto ao impacto orçamentário, foram discutidas incertezas sobre o número de pacientes elegíveis, considerando que a estimativa baseada em demandas judiciais poderia não representar adequadamente a população real. Também se ponderou que a separação entre os estágios poderia subestimar o número de pacientes tratados, uma vez que aqueles que iniciassem a vutrisirana no estágio 1 possivelmente manteriam o tratamento após a progressão para o estágio 2. Diante disso, foi sugerida a apresentação de cenário econômico conjunto para os dois estágios.

Os membros favoráveis à incorporação consideraram a necessidade de saúde não atendida, o mecanismo de ação da vutrisirana, os resultados clínicos, a experiência do especialista e os benefícios relatados pelo paciente. Esses participantes ressaltaram que a ausência de tratamento modificador no estágio 2 expõe os pacientes à progressão funcional, à perda de autonomia e ao agravamento das manifestações neurológicas e sistêmicas.

Por outro lado, a maioria dos membros considerou que as limitações das evidências, as incertezas quanto à magnitude do benefício clínico específico no estágio 2, a elevada razão de custo-utilidade incremental e o impacto orçamentário não permitiam sustentar a incorporação nas condições apresentadas. Também se ponderou que a decisão para o estágio 2 deveria ser articulada à discussão do estágio 1, considerando a continuidade da doença e a dificuldade prática de delimitação entre os estágios.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 155ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de setembro de 2026, deliberaram por maioria simples, emitir recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II no Sistema Único de Saúde – SUS. A recomendação se baseia nas incertezas quanto ao benefício clínico incremental da vutrisirana e na elevada incerteza quanto à sua relação de custo-utilidade e ao impacto orçamentário para o SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde., Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT/DGITS/SCTIE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Amiloidoses associadas à transtirretina (TTR). [Internet]. Brasília/DF; 2025 [citado 29 de maio de 2026].
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico e Tratamento das Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina [Internet]. Brasília/DF; outubro de 2018 [citado 1º de junho de 2026]. Recuperado: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_pcdt_paf_cp20_2018.pdf
3. Pinto MV, França MC, Magno Gonçalves MV, Machado-Costa MC, de Freitas MRG, de Assis Aquino Gondim F, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. *Arq Neuropsiquiatr*; 2023;81(3):308–21. DOI: 10.1055/S-0043-1764412
4. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol*. *Front Neurol*; 2023;14. DOI: 10.3389/FNEUR.2023.1242815
5. 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*. John Wiley and Sons Inc.; 2018;57(5):829. DOI: 10.1002/MUS.26034
6. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*. *Neuroepidemiology*; 2018;51(3–4):177–82. DOI: 10.1159/000490553
7. 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*. *Arq Neuropsiquiatr*; 2019;77(2):96–100. DOI: 10.1590/0004-282X20180156
8. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palacios SA, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005;12(4):289–93. DOI: 10.1111/J.1468-1331.2004.00941.X
9. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 199 - Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. [Internet]. 30 de janeiro de 2014.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 339: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina [Internet]. Brasília/DF; 2018 [citado 3 de junho de 2026]. Recuperado: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_tafamidis_paf.pdf
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 799: Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS. 2023.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 922: Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos no Estágio 2 no SUS. Brasília/DF; 2024.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 800: Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Brasília/DF; 2023.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de recomendação nº 964: Vutrisirana no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II [Internet]. Brasília/DF; janeiro de 2025 [citado 22 de maio de 2026]. Recuperado: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/casah>

15. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ata da 134ª Reunião Ordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos. [Internet]. Brasília/DF; 2024 [citado 29 de maio de 2026].
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ata da 22ª Reunião Extraordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos [Internet]. Brasília/DF; 16 de dezembro de 2024 [citado 29 de maio de 2026]. Recuperado: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2024/ata-22a-extraordinaria-medicamentos
17. 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. Amyloid*; 2023;30(1):18–26. DOI: 10.1080/13506129.2022.2091985
18. 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. Neurol Ther*; 2023;12(5):1759–75. DOI: 10.1007/S40120-023-00522-4
19. 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. Eur J Heart Fail*; 2024;26(2):397–410. DOI: 10.1002/EJHF.3138
20. 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. *Neurology and Therapy* 2024 13:3. Springer; 2024;13(3):625–39. DOI: 10.1007/S40120-024-00595-9
21. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Morbach C, Gillmore JD, Taylor MS, Conceição I, et al. Vutrisiran in Transthyretin Amyloidosis: A Pooled Safety Analysis of HELIOS-A and HELIOS-B. *JACC Advances. JACC Adv*; 2025;4(9). DOI: 10.1016/J.JACADV.2025.102066
22. 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. Expert Opin Pharmacother*; 2023;24(10):1205–14. DOI: 10.1080/14656566.2023.2215925
23. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med. N Engl J Med*; 2018;379(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMOA1716153
24. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med. N Engl J Med*; 2025;392(1):33–44. DOI: 10.1056/NEJMOA2409134
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ. BMJ*; 2019;366. DOI: 10.1136/BMJ.L4898
26. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ. 2004;328(7454):1490*. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I/EstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica [Internet]. Brasília; 2014 [citado 4 de junho de 2026]. Recuperado: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=4:diretrizes-metodologicas-diretriz-de-avaliacao-economica-2-edicao>
28. 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 in Health. 2022;25(1):10–31*. DOI: 10.1016/j.jval.2021.10.008
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I em SaúdeD de G e I de T em Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica em saúde. 3ª ed. [Internet]. Brasília; 2026 [citado 4 de junho de 2026]. Recuperado: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf
30. Gonzalez-Duarte A, Adams D, O’Riordan W, Yang C, Yamashita T, Kristen A, et al. Changes in neuropathy stage in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis following treatment with patisiran, an investigational RNAi therapeutic: an analysis from the phase 3 APOLLO study. Em: 16th International Symposium on Amyloidosis (ISA). 2018.
31. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, 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 in Health. 2012;15(5):708–15*. DOI: 10.1016/j.jval.2012.02.008

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e T. Ministério da Saúde, organizador. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. [Internet]. Brasília; 2022 [citado 4 de junho de 2026].
33. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o sistema de saúde do Brasil. Ministério da Saúde, organizador. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o sistema de saúde do Brasil. [Internet]. Brasília; 2012 [citado 6 de junho de 2026].
34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, organizador. Vutrisiran (Amvuttra): CADTH Reimbursement Review — Therapeutic area: Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [Internet]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [citado 2 de junho de 2026]. Recuperado: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604451/>
35. Overview | Vutrisiran for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy | Guidance | NICE. NICE.
36. [Internet]. Hereditary transthyretin amyloidosis - Health professionals - Services Australia [citado 6 de junho de 2026]. Recuperado: <https://www.servicesaustralia.gov.au/hereditary-transthyretin-amyloidosis?context=20#a2>