

Parecer Técnico-Científico

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

Projeto nº 2.10.1494
Maio de 2024

Parecer Técnico-Científico

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

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), conforme solicitação da Alynlam, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Maio de 2024

Parecer Técnico-Científico

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

ÓRGÃO FINANCIADOR: Alnylam

AUTORES: Ariane Lopes¹, Leticia Dias², Lucas Fahham³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Renan Rosa⁵, Thalita Pinto⁶, Raphael Sayegh⁷ e Viviane Sawano⁸

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

² Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health.

³ Bach. em matemática aplicada, consultor de Health Economics na ORIGIN Health.

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁵ Diretor Geral, Alnylam.

⁶ Diretora Comercial Associada, Alnylam.

⁷ Diretor Médico, Alnylam.

⁸ Diretora Regulatória, Alnylam.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A amiloidose hereditária associada à transtirretina (amiloidose hATTR) é uma doença multisistêmica, com caráter progressivo e incapacitante. No contexto do Sistema único de Saúde (SUS), só há tratamentos disponíveis para o estágio I da doença, pacientes no estágio II são atualmente desatendidos pelo SUS. Apesar do SUS disponibilizar terapia medicamentosa (tafamidis meglumina) e transplante para pacientes do estágio I, pacientes do estágio II não são contemplados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), e pelo caráter progressivo da doença, progridem até o óbito. Nesse cenário, existe uma necessidade médica não atendida no SUS no tratamento da amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.

Título/pergunta: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II?

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

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

Tecnologia: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica)

Comparadores: Sem restrição de comparador

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

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências do Canadá (2024), inclusive da província de Québec no mesmo ano, da Escócia (2023), do Reino Unido (2023) e da Suécia (2023).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até abril de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos cinco artigos, dos quais um reportou a análise primária do ensaio clínico randomizado (ECR) HELIOS-A, três reportaram análises adicionais do mesmo estudo e uma publicação reportou uma comparação indireta entre vutrisirana sódica e tafamidis. No estudo HELIOS-A, que comparou o uso de vutrisirana sódica ao placebo externo em seus desfechos principais, o uso de vutrisirana sódica foi capaz de levar a resultados significativamente melhores para os desfechos comprometimento da neuropatia, na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), na incapacidade, no *status* nutricional e na velocidade da marcha frente ao placebo externo em nove e 18 meses. Essa superioridade também foi observada nos subgrupos com em estágio PAF I e em estágios PAF II/III, e indicam que tais subgrupos apresentam benefícios similares do tratamento. Análises adicionais de comprometimento da neuropatia e QVRS, por subgrupos de gravidade da neuropatia e em subpopulação com acometimento cardíaco no *baseline* também revelaram melhores resultados com vutrisirana sódica em relação ao comparador. Adicionalmente, a melhora da neuropatia e da qualidade de vida em relação aos valores de *baseline* observada em aproximadamente metade dos pacientes do estudo HELIOS-A demonstra a capacidade da vutrisirana sódica em reverter manifestações da doença. Em termos de segurança, vutrisirana sódica foi bem tolerada e com perfil de segurança aceitável, sendo a maioria dos eventos adversos de intensidade leve ou moderada e em geral consistentes com aqueles esperados para a doença. Pelo estudo de comparação indireta, o uso de vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores

frente ao tafamidis para os desfechos de QVRS, *status* nutricional e comprometimento da polineuropatia.

Qualidade da evidência:

Desfecho	Classificação
mNIS+7 (comprometimento neurológico)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Norfol QOL-DN (QVRS)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Velocidade da marcha	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
IMC modificado (<i>status</i> nutricional)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
R-ODS (incapacidade)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Síntese de informações econômicas: Um modelo de Markov foi elaborado para avaliar a relação de custo-efetividade da vutrisirana sódica comparada ao melhor cuidado de suporte em pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II, sob a perspectiva do SUS. O modelo considerou um horizonte temporal de 25 anos, em ciclos semestrais, e foi parametrizado com dados de eficácia dos estudos HELIOS-A e APOLLO DB. O preço proposto para a incorporação do medicamento foi de R\$ 306.987,16, para o cenário onde o medicamento é adquirido no mercado nacional, e R\$ 218.732,42, na aquisição por importação direta. Os valores propostos consideram um desconto de 49,36% em relação ao PMVG 18% e PMVG sem impostos do medicamento, de acordo com a lista CMED de abril de 2024. Os custos de manejo da doença e fim da vida foram obtidos a partir de fontes públicas adequados à perspectiva adotada. A avaliação econômica resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 1,57 milhão e R\$ 1,12 milhão por ano de vida ajustado por qualidade para o cenário onde o medicamento é adquirido no mercado nacional e por importação direta, respectivamente. Além disso, um cenário sob a perspectiva da sociedade resultou em razões de custo-utilidade incremental de R\$ 1,33 milhão e R\$ 942 mil por ano de vida ajustado por qualidade ganho, novamente considerando-se a aquisição no cenário nacional e via importação direta. Estes resultados foram avaliados em análise de sensibilidade e mostraram-se robustos. A análise de impacto orçamentário estimou uma população, através do método epidemiológico, que varia entre 186 pacientes, no primeiro ano, alcançando 226 no quinto ano após a incorporação. Considerou-se uma participação de mercado de 38% dos pacientes, no primeiro ano, até atingir 100% dos pacientes no quinto ano a partir da incorporação, o que resultou em um impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 695 milhões e R\$ 495 milhões, de acordo com a forma de aquisição do medicamento (aquisição no mercado nacional ou importação direta, respectivamente).

Considerações finais: O uso do vutrisirana sódica mostrou-se eficaz e seguro no tratamento pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas.....	11
Lista de figuras	13
1. Contexto.....	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Identificação da proposta.....	15
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico - científico.....	15
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia.....	18
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas da doença.....	21
2.4 Diagnóstico.....	23
2.5 Estadiamento da polineuropatia.....	24
2.6 Impacto da doença.....	26
2.7 Tratamento.....	27
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	29
3. Descrição da tecnologia proposta.....	31
3.1 Ficha Técnica	32
3.2 Mecanismo de ação	33
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	33
4. Descrição das tecnologias alternativas	35
5. Evidências científicas.....	36
5.1 Questão do Estudo.....	36
5.1.1 Intervenção	36
5.1.2 População	36
5.1.3 Comparação	36
5.2 Estratégia de busca	37
5.2.1 Fontes de dados	37

5.2.2	Vocabulário controlado.....	37
5.3	CrITÉrios de seleÇão e exclusão dos artigos.....	39
5.4	SeleÇão e extraÇão.....	40
5.4.1	AvaliaÇão do risco de viés.....	40
5.4.2	Qualidade da evidência	41
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e seguranÇa).....	41
5.5.1	DescriÇão dos estudos selecionados	42
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	71
6.	AvaliaÇão econômica.....	73
6.1	Objetivo	73
6.2	Métodos	74
6.2.1	PopulaÇão de interesse	74
6.2.2	Perspectiva	74
6.2.3	IntervenÇão e comparadores	74
6.2.4	Desfechos considerados.....	75
6.2.5	Estrutura do modelo	76
6.2.6	Horizonte temporal	78
6.2.7	Taxa de desconto	78
6.2.8	Parâmetros clínicos	78
6.2.9	Parâmetros de utility.....	87
6.2.10	Parâmetros de custo	88
6.2.11	Análise de sensibilidade	92
6.3	Resumo das principais características do modelo	93
6.4	Resultados	94
6.4.1	Cenário base: Perspectiva do pagador.....	94
6.4.2	Cenário alternativo: Perspectiva da sociedade.....	95
6.4.3	Análise de sensibilidade determinística	97
6.4.4	Análise de sensibilidade probabilística	99
7.	Impacto orÇamentrio.....	103
7.1	Objetivo	103
7.2	Métodos	103
7.2.1	Perspectiva	103
7.2.2	IntervenÇão e comparadores	103
7.2.3	Horizonte temporal	104

7.2.4	Definição de população de interesse	104
7.2.5	Participação de mercado.....	105
7.2.6	Custos	106
7.2.7	Análise de sensibilidade	107
7.3	Resumo das principais características do modelo	108
7.4	Resultados.....	109
7.4.1	Cenário 1 – Modelo de aquisição no mercado nacional	109
7.4.2	Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta	109
7.4.3	Análise de cenários.....	110
8.	Considerações finais.....	112
9.	Referências bibliográficas	115
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –AMVUTTRA®	124
	ANEXO 2. PREÇO –AMVUTTRAL®	126
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	127
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	128
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	129
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	130
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	131
	ANEXO 8. MICROCOSTING	145
	ANEXO 9. PADRÃO DE USO DE RECURSOS – PAINEL DELPHI.....	146
	ANEXO 10. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	147

Lista de siglas e abreviações

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

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

Lista de tabelas

Tabela 1. Estimativa de prevalência da amiloidose hATTR por país por um milhão de habitantes.	19
Tabela 2. Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.....	24
Tabela 3. Estágio da doença de acordo com o Consenso brasileiro.	25
Tabela 4. Ficha técnica de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).....	32
Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.	33
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	36
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	38
Tabela 8. Estratégias de busca.	39
Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	40
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.....	42
Tabela 11. Resumo das características dos estudos incluídos.	44
Tabela 12. Características de <i>baseline</i>	51
Tabela 13. Desfechos secundários.	53
Tabela 14. Análise de subgrupo de acordo com estágio PAF para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN..	56
Tabela 15. Desfechos de segurança.	57
Tabela 16. Resumo dos desfechos de segurança.....	64
Tabela 17. Comparações indiretas.	70
Tabela 18. Classificação da qualidade das evidências.....	72
Tabela 19. Parâmetro demográficos.	78
Tabela 20. Proporção de pacientes tratados com vutrisirana sódica que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND.	79
Tabela 21. Matriz de transição entre estados PND - Vutrisirana.....	80
Tabela 22. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - Vutrisirana.....	81
Tabela 23. Proporção de pacientes tratados com placebo que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND.	82
Tabela 24. Matriz de transição entre estados PND - BSC.....	82
Tabela 25. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - BSC.	83
Tabela 26. Critério AIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com vutrisirana sódica.	84

Tabela 27. Mortalidade por estado PND.....	86
Tabela 28. <i>Utility</i> por estado PND.	87
Tabela 29. Preço proposto para a incorporação.....	89
Tabela 30. Custo de tratamento por paciente por ciclo do modelo (custo semestral).	89
Tabela 31. Custo do manejo de pacientes por estado PND (custo semestral).	91
Tabela 32. Custo com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.....	91
Tabela 33. Resumo das principais características do modelo.....	93
Tabela 34. Resultado da análise de custo-efetividade.....	94
Tabela 35. Resultado da análise de custo-efetividade.....	95
Tabela 36. Resultado da análise de custo-efetividade – Perspectiva da sociedade.	96
Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade – Perspectiva da sociedade.	96
Tabela 38. Projeção da população elegível (2025-2029).	105
Tabela 39. Participação de mercado estimada – Cenário base.	106
Tabela 40. Número de pacientes em tratamento com as diferentes alternativas de tratamento.	106
Tabela 41. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 1.	107
Tabela 42. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 2.	107
Tabela 43. Cenários de participação de mercado da vutrisirana sódica no SUS.	108
Tabela 44. Resumo das principais características do modelo.....	108
Tabela 45. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).	109
Tabela 46. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).	109
Tabela 47. Cenário 1: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	110
Tabela 48. Cenário 2: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	111

Lista de figuras

Figura 1. Distribuição geográfica e genética de mutação de casos registrados de amiloidose amiloidose hATTR no CEPARM de 1991 a 2017.	20
Figura 2. Fisiopatologia da amiloidose hATTR.....	21
Figura 3. Manifestações clínicas da amiloidose hATTR.....	22
Figura 4. Médias do questionário SF-36 em pacientes com amiloidose hATTR e polineuropatia.	27
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	42
Figura 6. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até meses nove e 18 para mNIS+7.....	53
Figura 7. Média do escore total Norfolk QOL-DN no <i>baseline</i> e em 18 meses de acordo com o escore PND.....	59
Figura 8. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até o mês 18 para Norfolk QOL-DN.....	59
Figura 9. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até o mês 18 para EQ-VAS.....	61
Figura 10. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos.....	63
Figura 11. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade.....	66
Figura 12. Média de Norfolk QOL-DN por subgrupo de gravidade.....	67
Figura 13. Média de teste de caminhada de dez metros por subgrupo de gravidade.....	68
Figura 14. Média R-ODS por subgrupo de gravidade.....	69
Figura 15. Média IMC modificado por subgrupo de gravidade.....	69
Figura 16. Representação esquemática do modelo.....	77
Figura 17. Curva de Kaplan-Meyer e extrapolação através da função log-logística.....	85
Figura 18. Diagrama de tornado.....	97
Figura 19. Diagrama de tornado.....	99
Figura 20. Plano de custo-efetividade.....	100
Figura 21. Curva de aceitabilidade.....	100
Figura 22. Plano de custo-efetividade.....	101
Figura 23. Curva de aceitabilidade.....	102
Figura 24. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.....	128

CONFIDENCIAL

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

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

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

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina (hATTR) em adultos

Tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.
--

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

1.2 Identificação da proposta

- Incorporação
- Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico - científico

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

Atualmente, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), publicado em 2018, determina as terapias disponíveis para esses pacientes. Esse documento contempla principalmente duas abordagens: tafamidis meglumina e transplante hepático. Ambos são

recomendados apenas para pacientes em estágio I de progressão da doença. (11) Sendo assim, pacientes em estágio II não são contemplados por esse documento, estando atualmente desatendidos pelo SUS. É importante destacar que, pelo caráter progressivo da doença, a falta de tratamento adequado no contexto do SUS para esse subgrupo é de extrema relevância, uma vez que permite que a doença evolua até o óbito. (6–8)

É importante destacar que mesmo em estágio I, ou em pacientes que consigam regredir a esse estágio, o uso do transplante hepático tornou-se obsoleto. Isso se deve principalmente aos riscos envolvidos com seu uso (mortalidade e morbidade elevadas), necessidade de terapia imunossupressora vitalícia, altos custos, escassez de órgãos e incapacidade de impedir de forma completa a deposição amiloide. (12,13) Além disso, salienta-se que o desenvolvimento de novas terapias, permitiu que o transplante hepático, outrora útil em um cenário em que havia opções terapêuticas limitadas, pudesse ser abandonado pelas suas limitações associadas, não sendo mais recomendado por *guidelines* recentes para esses pacientes. (12–14) Ainda, em PCDT para imunossupressão no transplante de fígado, fica claro que essa abordagem terapêutica é reservada apenas aos casos em que a terapia medicamentosa não apresentou eficácia. (15)

Nesse cenário, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), apresenta-se como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II no SUS. (16)

O objetivo deste dossiê é fornecer as evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade para suportar a incorporação de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) como uma opção terapêutica para essa população no SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

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

A amiloidose hATTR com polineuropatia é uma doença multissistêmica rara com apresentação heterogênea que resulta em neuropatia sensitivo-motora e autonômica progressivamente incapacitante e podendo haver também um envolvimento cardíaco. A etiologia da amiloidose hATTR está associada à proteína TTR, uma proteína de estrutura tetramérica. O fígado é responsável pela produção de grande parte da TTR circulante no plasma (cerca de 95%). Essa produção também pode ocorrer no plexo coroide no cérebro e no epitélio pigmentar da retina. A proteína TTR é responsável pelo transporte de tiroxina e retinol (vitamina A) no sangue e no líquido cérebro-espinhal. (6–8) Quando esta proteína sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja pela presença de mutação no gene, como no caso da forma hereditária, ou por outros mecanismos, há a conseqüente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob forma de agregados de fibrilas amiloides. (17,18)

A deposição de fibrilas amiloides pode ocorrer em diferentes tecidos do corpo, incluindo o sistema nervoso periférico, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central (SNC) e olhos. (8) A amiloidose hATTR pode se manifestar clinicamente através da polineuropatia e/ou da cardiomiopatia. A presença de um desses quadros, ou da combinação de ambos, em presença de disautonomia, em especial em indivíduos com histórico familiar, levanta a suspeita clínica de amiloidose hATTR. (8,9) A presença de ambos os quadros clínicos é comum entre os pacientes com amiloidose hATTR, uma vez que, por se tratar de uma doença progressiva, os pacientes podem ser acometidos tanto pela polineuropatia quanto pela cardiomiopatia ao longo de sua evolução. (9,10,14)

Geneticamente, sabe-se que a amiloidose hATTR pode ser causada por mais de 140 variantes distintas no gene TTR. Entretanto, a mais comum globalmente é a mutação Val30Met. (14,19) Tal mutação é responsável pela ocorrência da doença em áreas endêmicas, como Suécia, Japão,

Portugal e Brasil. Além disso, está associada a ocorrência de polineuropatia como principal manifestação clínica da doença. (19,20) Apesar da alta frequência da mutação Val30Met, no Brasil, estudo recente aponta que há uma heterogeneidade genética em pacientes com amiloidose hATTR, com predominância de três mutações Val50Met, Val142Ile e Ile127Val. (21)

2.2 Epidemiologia

A amiloidose hATTR com polineuropatia é uma condição rara⁹ (22) e a estimativa global de prevalência é de 10.186 (variação de 5.526 a 38.468) pessoas, sendo o limite superior o dado aceito para o maior número potencial de pacientes. (23)

Como mencionado, são regiões endêmicas da doença Suécia, Japão, Portugal e Brasil. No Brasil, assim como em Portugal, a mutação Val30Met é a de maior incidência, o que pode estar relacionado à grande influência portuguesa que existe no país. (19,20) No *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS), conduzido entre 2008 e 2016, a proporção de pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia com esse tipo de mutação no Brasil foi de 91,9%. (24)

Dados semelhantes foram encontrados em um estudo de coorte conduzido pela Universidade de São Paulo entre abril de 1993 e julho de 2000. Ao total, foram avaliados 44 pacientes, sendo 27 mulheres (55%), todos com mutação Val30Met e que os primeiros sintomas se manifestaram antes dos 40 anos (com mediana de idade de 32 anos). Além disso, foi relatado que as mulheres apresentaram início de sintomas mais tardiamente em comparação com os homens, 33 anos e 27 anos, respectivamente. Ao final do estudo, constatou-se que a expressão fenotípica no Brasil é semelhante à relatada em Portugal, caracterizada pela alta penetrância da doença, início precoce dos sintomas (antes de 50 anos), acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino, com histórico familiar de amiloidose hATTR e com neuropatia periférica como principal manifestação. (25) No entanto, dados nacionais mais recentes de um estudo multicêntrico com 784 pacientes com amiloidose hATTR indicam que as proporções de pacientes com variantes patogênicas Val50Met, Val142Ile e Ile127Val foram de 53,6%, 31,6% e 8,4%,

⁹ Destaca-se que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 e 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes. (117)

respectivamente. Além disso, outras 13 mutações apresentaram frequência $\leq 1\%$, sendo elas: Ala60Thr, Arg123His, Asp58Ala, Asp58Tyr, Glu109Lys, Glu112Lys, Ile88Leu, Phe64Ser, Phe84Leu, Pro44Ser, Pro791Ser, Thr80Ala, Val91Ala. (21)

Foi conduzida uma revisão sistemática para encontrar estudos epidemiológicos publicados entre 2005 e 2015. (23) Foram identificados dez estudos, incluindo um relatório de 2015 do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), um importante centro nacional de referência no tratamento da amiloidose hATTR com polineuropatia. Essa análise revelou uma estimativa de mais de 5.000 pessoas afetadas pela amiloidose hATTR com polineuropatia no Brasil. (23) Os principais resultados do estudo estão resumidos na Tabela 1.

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

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

Fonte: Adaptado de Schmidt, 2018. (23) hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

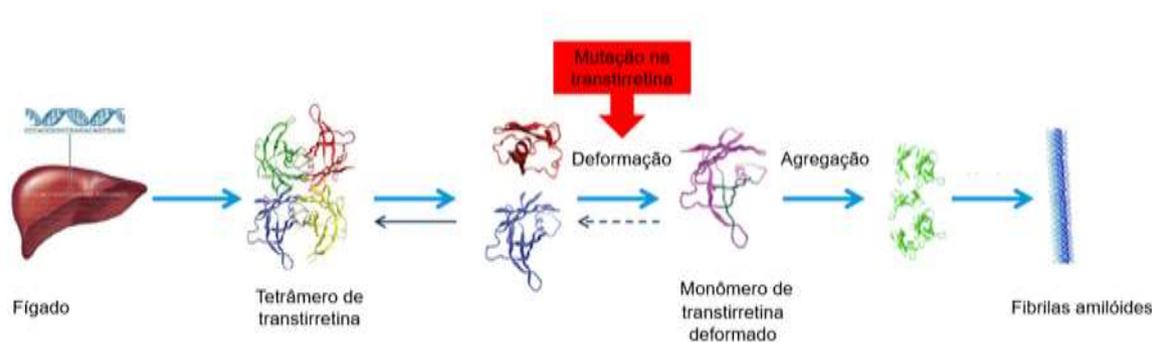
Outro estudo de revisão retrospectiva analisou dados de prontuários de pacientes com amiloidose hATTR no CEPARM entre 1991 e 2017 com objetivo de determinar a distribuição geográfica da doença no Brasil. Ao total, foram encontrados 237 casos (131 homens) de amiloidose hATTR e a mutação Val30Met foi a mais prevalente em 219 casos (92,4%). Quanto às manifestações da doença em 138 casos sintomáticos, a polineuropatia sensitivo-motora foi observada em 119 casos (86%), neuropatia autonômica em 17 (12%) e cardiomiopatia em dois casos (1,4%). A doença com início precoce foi relatada em 99 dos 133 casos (74,4%) e 34 casos foram de início tardio (25%). A distribuição geográfica e genética da amiloidose hATTR é ilustrada na Figura 1, indicando maior concentração de casos na região sudeste, e maior presença de mutação Val30Met na população avaliada. (26)

2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas da doença

Como mencionado anteriormente, a amiloidose hATTR possui etiologia relacionada à proteína TTR, que é produzida principalmente no fígado, mas também em menor volume pelo plexo coroide no cérebro e no epitélio pigmentar da retina. (6,7) A transtirretina é uma proteína tetramérica e está envolvida no transporte de hormônios da tireoide (T4) e na ligação de vitamina A, circulando no sangue e no líquido cérebro espinal em pacientes saudáveis. (3,14,28)

Na amiloidose hATTR, mutações no gene TTR promovem uma desestabilização da proteína tetramérica, o que leva inicialmente à dissociação das subunidades em dímeros. Em seguida, esse dímeros se transformam em monômeros mutantes e do tipo selvagem, que subsequentemente se agregam (Figura 2). Os monômeros TTR mal enovelados, podem se acumular na forma de fibrilas e placas amiloides insolúveis. O depósito dessas fibrilas pode ocorrer em vários tecidos e órgãos, incluindo sistema nervoso periférico, SNC, coração e trato gastrointestinal, e causar dano celular e disfunção funcional destes órgãos. (10,29)

Figura 2. Fisiopatologia da amiloidose hATTR.



Fonte: Hanna, 2014. (30) hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

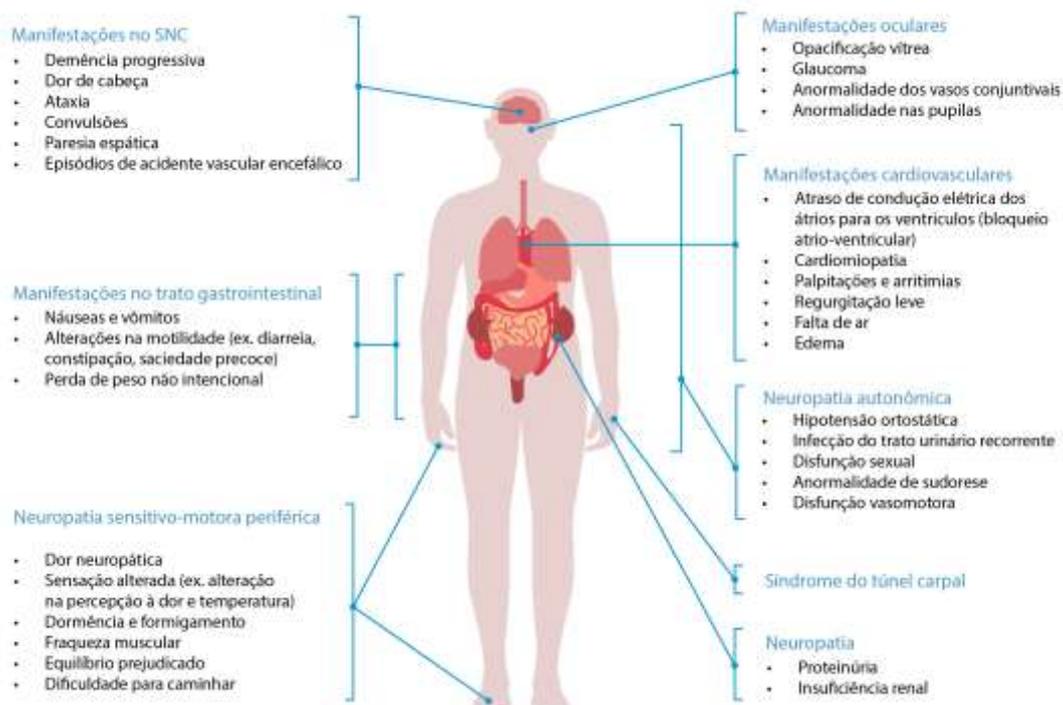
As características da amiloidose hATTR são heterogêneas e podem variar de acordo com genótipo, região geográfica e idade do início dos sintomas. (8) De acordo com início dos sinais e sintomas, os pacientes com a variante Val30Met são classificados como apresentando doença precoce (<50 anos) ou doença tardia (>50 anos). (9,31–36) Clinicamente, a amiloidose hATTR é

uma doença com evolução progressiva e que pode ser tornar fatal de acordo com os órgãos acometidos e o grau de comprometimento causado. (3)

A amiloidose hATTR manifesta-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia e a cardiomiopatia. (9) No entanto, é comum que manifestações neurológicas e cardíacas coexistam em um único paciente, conferindo o fenótipo misto da doença. (9,31–36) Como as fibrilas amiloides podem se acumular em múltiplas regiões do organismo, as manifestações clínicas são multissistêmicas e variadas, podendo incluir neuropatia sensitivo-motora e autonômica, bem como cardiomiopatia. (8,37) Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, SNC e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide. (38) A Figura 3 apresenta as principais manifestações clínicas da amiloidose hATTR.

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

Figura 3. Manifestações clínicas da amiloidose hATTR.



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

A progressão da doença promove fraqueza motora, redução da sensação à dor, fraqueza generalizada, incapacidade para realizar as atividades cotidianas, caquexia, perda da capacidade de deambulação e declínio da capacidade física. (8,39,40) A disfunção no sistema nervoso periférico pode gerar parestesia dos membros inferiores e dor. As manifestações da disfunção autonômica incluem constipação alternada com quadros de diarreia, náuseas e vômitos, perda ponderal não intencional, além de hipotensão ortostática e disfunção sexual. (1,8) A infiltração de fibrilas amiloides na matriz extracelular cardíaca leva a um aumento progressivo da espessura da parede ventricular e aumento acentuado na rigidez do miocárdio, prejudicando a função diastólica e levando à insuficiência cardíaca. A função sistólica também é prejudicada, em razão do impacto na deformação longitudinal. (37,41–43)

A perda ponderal é uma característica clínica importante em pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia. Essa perda correlaciona-se de forma positiva com o tempo até óbito dos pacientes, além disso, está relacionada com a progressão da doença, ou seja, quanto mais avançado o estágio da doença, maior a perda ponderal. (44)

2.4 Diagnóstico

O PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, publicado em 2018 indica que o diagnóstico da amiloidose hATTR pode ser consolidado por especialistas na área de neurologia ou cardiologia, a partir da constatação do depósito amiloide, teste genético comprovando a mutação em TTR e histórico familiar da doença. Pessoas sem histórico familiar, mas que apresentam sintomas compatíveis (sem outra causa demonstrada) e DNA com a presença de mutação patogênica no gene TTR também devem ser considerados. (11)

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

No contexto laboratorial, deve-se constatar a presença de depósito amiloide através de biópsia do órgão afetado. A confirmação da mutação deve ser feita por testes de DNA, como sequenciamento completo do gene da TTR. Exames complementares também são recomendados como eletromiografia com estudos de condução nervosa, e para avaliação cardíaca eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter. Proteinúria e função renal também devem ser monitoradas. (11)

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

2.5 Estadiamento da polineuropatia

O PCDT ainda indica que após o diagnóstico, é importante avaliar o estágio da neuropatia e a extensão da doença em todo o corpo para orientar o plano de tratamento. Os estágios de gravidade da PAF-TTR são determinados com base na capacidade do paciente de deambular e no nível de assistência que ele necessita (Tabela 2). (11)

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

Estágio ¹	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I	Leve, ambulatorial, sintomas limitados aos membros inferiores.	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio II	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessárias duas bengalas ou duas muletas para deambulação.

Estágio III	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.
--------------------	---	---

Fonte: Ministério da Saúde, 2018. (11) PND: *Polyneuropathy Disability Score*; PAF: polineuropatia amiloidótica familiar. ¹Essa tabela baseia-se no consenso europeu de 2016 (46) e, apesar de não estar claro no PCDT, a coluna estágio refere-se ao estadiamento de Coutinho, também chamado estágio PAF.

O Consenso brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da amiloidose hATTR com polineuropatia, publicado em 2023, apresenta ainda como formas de classificar a doença o estadiamento de Coutinho, também conhecido como estágio PAF, e o *Polyneuropathy Disability Score* (PND) modificado (Tabela 3). (45)

Originalmente, o estágio PAF foi desenvolvido para classificar a doença com base na capacidade de deambulação do paciente. (47) Já o escore PND se baseia tanto no comprometimento sensitivo quanto motor (através do impacto na deambulação do paciente). (44) Em ambos os casos, escores mais altos indicam maior gravidade da doença.

Tabela 3. Estágio da doença de acordo com o Consenso brasileiro.

Estágios Coutinho (estágio PAF)	PND
I. Neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores. Comprometimento motor leve. Deambulação sem auxílio.	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades, mas capacidade de deambulação preservada (sem comprometimento motor). II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade auxílio.
II. Necessidade de equipamento de auxílio da marcha. Neuropatia já progrediu para os membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros superiores e inferiores. Comprometimento motor moderado.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessárias duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
III. Estágio terminal, com confinamento à cama ou cadeira de rodas. Neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

Fonte: Pinto, 2023. (45) PND: *Polyneuropathy Disability Score*.

Estima-se que o estágio I da doença apresente duração média de 5,6 anos, enquanto a média de duração do estágio II é de 4,8 anos e o estágio III de 2,3 anos. (47)

2.6 Impacto da doença

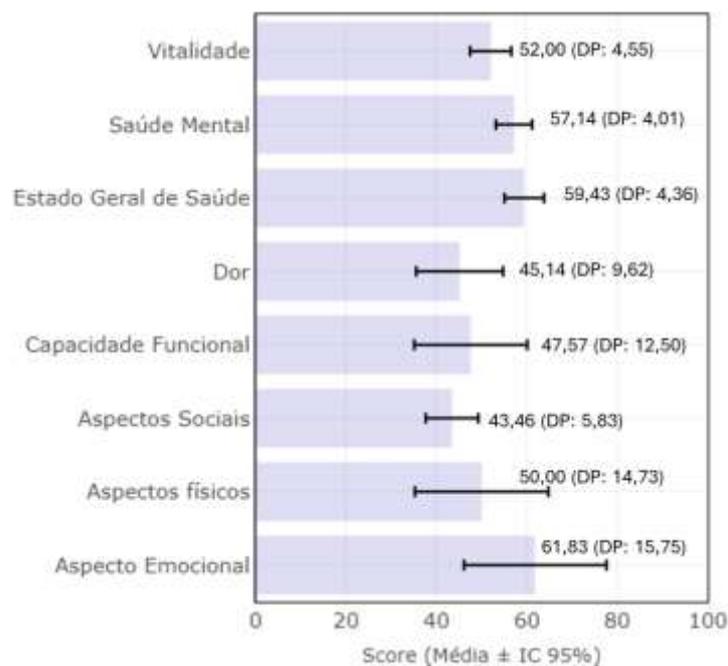
A amiloidose hATTR tem impacto negativo sobre os pacientes, cuidadores e sociedade. Por se tratar de uma doença progressiva e debilitante, os pacientes necessitam de cuidadores para realizar suas atividades diárias. De fato, em estudo conduzido nos Estados Unidos e na Espanha (dados de 2013 a 2014), cuidadores de pacientes com amiloidose hATTR apresentaram importante carga da doença, com maiores prejuízos na saúde mental, na produtividade no trabalho e no tempo dedicado ao cuidado do paciente (em média de 45,9 horas/semana). Neste mesmo estudo, pacientes com amiloidose hATTR apresentaram importante impacto negativo da doença na qualidade de vida, na saúde física e na produtividade do trabalho. Neste estudo, apenas 33,3% dos pacientes estavam empregados. Destes pacientes, a porcentagem média de comprometimento global do trabalho por amiloidose hATTR foi de 46,6% (desvio padrão [DP]: 35,7%) no subgrupo de pacientes dos Estados Unidos e de 5,0% (DP: 10,0%). (48)

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

No Brasil, dados da Jornada Assistencial de Valor da Rede Nacional de Doenças Raras, a qualidade de vida avaliada pelo *36 itens Short Form (SF-36)*¹⁰ em 45 pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia apresentou média de 59,43 pontos (DP: 4,36) para o estado geral de saúde (Figura 4), valor abaixo da média apontada por um estudo conduzido em uma população geral do sul do Brasil (média de 71,10 [DP: 19,52]). (48–51)

¹⁰ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (118)

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



Fonte: Rede Nacional de Doenças Raras, 2024. (51) SF-36: *36 itens Short Form 36*; hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina; IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente, a amiloidose hATTR com polineuropatia está associada a importante impacto econômico nos sistemas de saúde. Em Portugal, o custo anual da doença foi de 52,5 milhões de euros em 2016. Este valor representa um custo médio por paciente por ano de 28.152 EUR, sendo 79% custos diretos e 21% dos custos indiretos. Foram perdidos 2056 anos de vida ajustados por incapacidade (DALY, do inglês *Disability-Adjusted Life-Year*), sendo 74% por morte prematura e 26% por incapacidade. (52)

2.7 Tratamento

O manejo terapêutico dos pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia deve ser multidisciplinar e iniciado o quanto antes de forma a prevenir maior acúmulo de depósitos amiloides. (9,45) Historicamente, dado o número limitado de opções terapêuticas, muitos pacientes apresentavam significativa morbidade e mortalidade em decorrência da progressão da doença. (9,53) Entretanto, o manejo da amiloidose hATTR com polineuropatia tem se

desenvolvido significativamente nos últimos anos, com disponibilidade de novas alternativas terapêuticas, dentre elas os silenciadores gênicos. (54)

Atualmente, o manejo da amiloidose hATTR com polineuropatia tem como base o tratamento sintomático das manifestações clínicas (nerológicas, digestivas, cardíacas e oftalmológicas, por exemplo), tratamento dos danos causados aos órgãos (como falência cardíaca e renal) e também o uso de tratamentos anti-amiloides específicos. (55)

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

Segundo o consenso, considerando os dados disponíveis de eficácia, segurança, facilidade de uso e os custos envolvidos, tafamidis pode ser considerado como a primeira opção de tratamento para os estágios iniciais, seguido pelos silenciadores gênicos que devem ser escolhidos considerando aspectos como disponibilidade, facilidade de uso e preferência do paciente/familiares. Como dito anteriormente, a função atual do transplante de fígado não é clara nesta nova era de terapias medicamentosas para amiloidose hATTR com polineuropatia. (45)

- ***PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (2018)***

O PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, estabelecido pela Portaria Conjunta Nº 22, de 2 de outubro de 2018, aborda a complexidade do tratamento, dividindo-o em abordagens farmacológicas e não farmacológicas. (11)

No âmbito do tratamento não farmacológico, o PCDT destaca o transplante de fígado como uma opção com o objetivo de deter a formação de depósitos amiloides adicionais. Considerando que

o fígado é o principal local de produção da proteína TTR, espera-se que a substituição do órgão interrompa a progressão da doença. Recomenda-se, ademais, que o transplante seja realizado durante o estágio I da amiloidose hATTR, antes que lesões extensas se desenvolvam e tornem-se irreversíveis com este procedimento. (11)

A única terapia medicamentosa disponível é o tafamidis meglumina. Esse fármaco é recomendado exclusivamente para pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio inicial, ou seja, em estágio I e que não foram submetidos ao transplante hepático. (11)

Destaca-se que esse documento não apresenta opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. Além disso, o PCDT estabelece que pacientes não respondedores ao tafamidis devem ser orientados ao transplante hepático, desde que em estágio 1 da doença, ou outra possibilidade terapêutica; entretanto, não estabelece os critérios clínicos de elegibilidade ao procedimento.

2.8 Necessidades médicas não atendidas

Amiloidose hATTR com polineuropatia está associada a incapacidade motora, comprometimento da qualidade de vida, morbidade progressiva e desfecho fatal. (3,48,49,51) Ainda, a mediana de sobrevivência dos pacientes acometidos é de 4,7 anos após o diagnóstico. (36)

No contexto do SUS, não há tratamento indicado para o estágio II da doença, sendo interrompido o tratamento medicamentoso com a progressão da doença. (11) De fato, o PCDT recomenda tratamento medicamentoso e não medicamentoso apenas para estágio I. O tratamento medicamentoso resume-se ao tafamidis meglumina, um medicamento que, pelo estudo de fase III para pacientes com polineuropatia, desacelerou a progressão da doença, mas não evitou totalmente que os pacientes em tratamento evoluíssem para os estágios mais graves com o passar do tempo. (11,56) Ainda, o *Food and Drug Administration* não aprovou o uso de tafamidis em pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia por ausência de evidência de eficácia clínica. (57) Os pacientes não respondedores ao tafamidis que ainda apresentem polineuropatia em estágio I podem ser considerados para transplante hepático. Entretanto, aqueles que progridem para estágio II e os que já foram diagnosticados inicialmente em estágio II não dispõem de opções terapêuticas específicas e ficam limitados apenas aos cuidados sintomáticos. (11)

É importante destacar que mesmo que se consiga fazer com que o paciente regreda do estágio II para o estágio I, tornando-o elegível ao transplante hepático, essa abordagem não é uma opção recomendada. Historicamente em um cenário em que as opções terapêuticas eram inexistentes ou restritas, o transplante de fígado foi considerado a principal opção para a amiloidose hATTR com polineuropatia, sendo recomendado como primeira linha de tratamento. Por outro lado, *guidelines* mais recentes não o recomendam mais. Isso se deve a diferentes razões, incluindo a escassez de órgãos, altos custos, necessidade de terapia imunossupressora vitalícia, risco cirúrgico, alta mortalidade e o fato de que o transplante não impede completamente a deposição de amiloide. (12) Ainda, há a alta morbidade e mortalidade associadas ao transplante hepático. (13) Todas essas limitações e o desenvolvimento de novas terapias, que levaram ao avanço do manejo dos pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia, tornou esse tipo de abordagem obsoleto. (14)

Assim, como citado anteriormente, os pacientes no SUS com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II não possuem opções terapêuticas específicas para a doença disponíveis para seu manejo, sendo subtratados enquanto a doença progride. (11) É importante destacar que a amiloidose hATTR é uma doença de caráter progressivo e quando não tratada adequadamente, os pacientes evoluem ao óbito. (8)

Neste contexto, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica), um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) apresenta-se como opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. (16) Salienta-se que silenciadores genéticos, como é o caso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) são recomendados por *guideline* internacional para essa população. (58)

3. Descrição da tecnologia proposta

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é um siRNA quimicamente modificado, que atua especificamente sobre o RNA mensageiro (mRNA) da TTR mutante e do tipo selvagem, provocando sua degradação e, conseqüentemente, a redução na expressão do gene TTR. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde dezembro de 2022 para o tratamento da amiloidose hATTR em pacientes adultos (Tabela 4). (16,59)

No cenário internacional, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) está atualmente aprovado nos seguintes países/regiões: Estados Unidos (13 de junho de 2022), União Europeia (inclui 27 Estados-Membros da UE mais Noruega, Islândia e Liechtenstein do Espaço Econômico (15 de setembro de 2022), Brasil (02 de dezembro de 2022), Reino Unido (Grã-Bretanha) (16 de setembro de 2022), Suíça (23 de junho de 2023), Canadá (18 de outubro de 2023), entre outros. (16,59–64)

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) deve ser administrado por via subcutânea na dose de 25 mg uma vez a cada três meses. (16) Seu mecanismo de ação e de distribuição representam um avanço no cenário das alternativas de tratamento para amiloidose hATTR, garantindo alta estabilidade metabólica e maior comodidade posológica. Destaca-se que, diferentemente de outras tecnologias atualmente aprovadas para amiloidose hATTR com polineuropatia no Brasil mas não incorporadas no SUS, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é de simples administração, possui menor número de administrações anuais (apenas 4x/ano) através de uma seringa preenchida e não requer o uso de pré-medicação ou monitoramento hematológico. Em termos de contraindicações, AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é contraindicado apenas para pacientes com histórico de hipersensibilidade grave a seu fármaco ou excipientes. (16)

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

3.1 Ficha Técnica

Tabela 4. Ficha técnica de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).

Tipo:	Medicamento
Tecnologia:	Vutrisirana sódica
Nome comercial:	AMVUTTRA®
Apresentação:	Cartucho contendo uma seringa preenchida com 0,5 mL de solução (25 mg de vutrisirana – 25mg/0,5mL em solução injetável). Deve ser armazenado em 2°C a 30°C, sem congelar
Detentor do registro:	SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA
Fabricante:	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Nº do registro:	193610004
Data de publicação do registro:	02/12/2022
Validade do registro	12/2032
Indicação aprovada na ANVISA:	AMVUTTRA® é indicado para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) em adultos
Indicação proposta:	Tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II
Posologia e forma de administração:	Deve ser administrado por profissional de saúde em dose de 25 mg por via subcutânea uma vez a cada três meses. Cada seringa é preenchida para uso único.
Patente:	<ul style="list-style-type: none">• Patente: BR11201800054; data de validade: 28/07/2036• Patente: BR122021005053-8; data de validade: estimada em 28/07/2036• Patente: BR112014011896; data de validade: 16/11/2032• Patente: BR122020008377-8; data de validade: 16/11/2032
Contraindicações:	Pacientes com histórico de hipersensibilidade grave à vutrisirana sódica ou seus excipientes
Precauções:	Recomenda-se suplementação de vitamina A e caso o paciente desenvolva sintomas oculares sugestivos de deficiência de vitamina A (por exemplo, cegueira noturna), recomenda-se o encaminhamento a um oftalmologista.
Riscos associados:	A prescrição desse medicamento para mulheres em idade fértil deve ser acompanhada de métodos anticoncepcionais adequados, com orientação sobre os riscos de seu uso e acompanhamento médico rigoroso.

EAs:

Dispneia (comum), artralgia (muito comum), dor nas extremidades (muito comum) e reação no local da injeção (comum).

Fonte: ANVISA, 2024 “Amvuttra® (vutrisirana sódica) [Bula]”, 2024. (16,59) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EA: evento adverso.

3.2 Mecanismo de ação

Em pacientes com amiloidose hATTR, as proteínas séricas TTR mutantes e do tipo selvagem formam depósitos amiloides nos tecidos levando à polineuropatia e miocardiopatia progressivas. AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é um siRNA de cadeia dupla, quimicamente modificado, que tem como alvos específicos as formas mutante e selvagem do mRNA da TTR. Através de um processo natural chamado RNA de interferência (RNAi), AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, o que leva à redução dos níveis séricos de TTR, resultando em consequente redução no processo de formação de depósitos amiloides nos tecidos. (16)

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

Agências internacionais de ATS avaliaram o uso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica). Essa tecnologia recebeu parecer positivo para incorporação pelas agências do Canadá (2024), inclusive da província de Québec no mesmo ano, da Escócia (2023), do Reino Unido (2023) e da Suécia (2023) (Tabela 5). (65–69)

Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.

Agências	País	Ano	Status incorporação	Indicação
CAD (65)	Canadá	2024	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágios I e II
INESSS (68)	Canadá – Québec	2024	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia

SMC (66)	Escócia	2023	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágios I e II
NICE (67)	Reino Unido	2023	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágios I e II
TLV (69)	Suécia	2023	Incorporado	Tratamento pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágios I e II

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

4. Descrição das tecnologias alternativas

No SUS não há tratamento medicamentoso específico disponível para pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. De acordo com o PCDT para Polineuropatia Amiloidótica Familiar, publicado em 2018, há apenas tratamento com o medicamento tafamidis meglumina que é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com doença sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático. Ainda, como alternativa não medicamentosa, há a opção do transplante hepático, que também é reservada para pacientes em estágio I e que progrediram após uso de tafamidis meglumina. (11)

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

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

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

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

Fonte: elaboração própria. h ATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Pergunta: AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II?

5.1.1 Intervenção

AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).

5.1.2 População

Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Atualmente, o PCDT que contempla amiloidose hATTR é específico para pacientes em estágio I, sendo os pacientes avançados (estágios II e III) excluídos do documento. Assim, não há terapias específicas no SUS para essa população. (11)

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

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

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

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Intervenção
PUBMED	("vutrisiran" OR "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "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: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 31 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 180 títulos.

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

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II em uso de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica).

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

5.4 Seleção e extração

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

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

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

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 9).

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

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

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

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2(71)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (72)

Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (73) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) (74)</i>
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies (75)</i>
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies(76)</i>

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

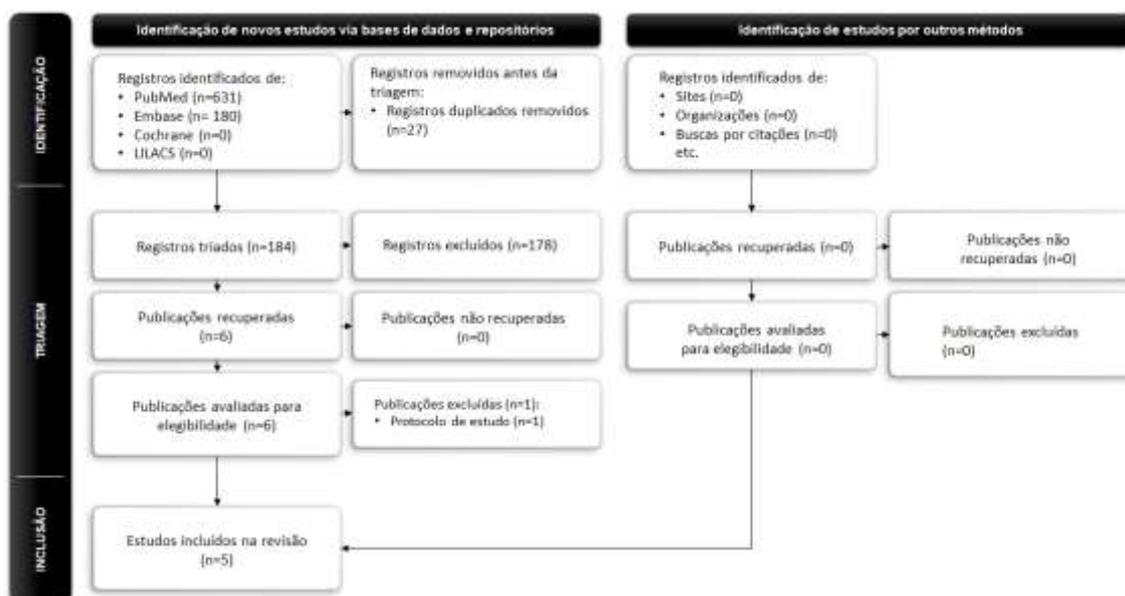
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 211 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram seis citações para leitura na íntegra. Dessas, cinco citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5; Tabela 10).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

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

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



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

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Adams <i>et al.</i>	<i>Amyloid</i>	2023	(77)
2. Obici <i>et al.</i>	<i>Neurology and Therapy</i>	2023	(78)
3. Merkel <i>et al.</i>	<i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i>	2023	(79)
4. Garcia-Pavia <i>et al.</i>	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2024	(80)
5. Luigetti <i>et al.</i>	<i>Neurology and Therapy</i>	2024	(81)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos cinco artigos, dos quais um reportou a análise primária do ECR HELIOS-A e três reportaram análises adicionais do mesmo estudo. (77,78,80,81) Além disso, uma publicação reportou uma comparação indireta entre vutrisirana sódica e tafamidis. (79)

Os principais desfechos avaliados foram comprometimento neurológico, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), velocidade da marcha, *status* nutricional, incapacidade e segurança.

As características metodológicas e resultados de cada estudo estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11. Resumo das características dos estudos incluídos.

Autor, data	Adams, 2023 (77)	Obici ,2023 (78)	Garcia-Pavia, 2024 (80)	Luigetti, 2024 (81)	Merkel,2023 (79)
Local de condução do estudo	Estados Unidos, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, Austrália, Argentina, Chipre, França, Alemanha, Grécia, Itália, Japão, Coreia do Sul, Malásia, México, Holanda, Portugal, Espanha, Suécia, Taiwan, e Reino UNidos	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Não se aplica
Desenho	ECR aberto e de fase III	Análise de QVRS do estudo HELIOS-A (77)	Análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A (77)	Análise por subgrupo de gravidade da neuropatia do estudo HELIOS-A (77)	Comparação indireta
População	Pacientes adultos com amiloidose hATTR e neuropatia	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	ECRs HELIOS-A (77) , APOLLO (82) e Fx-005 (56) conduzidos em pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia
Intervenção e comparadores de interesse	Vutrisirana Patirirana Placebo externo do estudo APOLLO (82)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Idem à Adams <i>et al.</i> , 2023 (77)	Vutrisirana Tafamidis
Desfechos principais					

mNIS+7 (comprometimento neurológico)	Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês nove (EP) <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -2,24 (1,43) • Placebo externo: 14,76 (2,00) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): -17,00 (-21,78 a -12,22); p-valor=3,54 x10⁻¹² 	Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para vutrisirana sódica <ul style="list-style-type: none"> • Q1: -2,95 (1,87) • Q2: -3,07 (2,68) • Q3: 6,16 (3,13) • Q4: 3,16 (2,81) 			
	Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês 18 (EP) <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -0,46 (1,60) • Placebo externo: 28,09 (2,28) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): -28,55 (-34,00 a -23,10); p-valor=6,50 x10⁻²⁰ 	Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para placebo externo <ul style="list-style-type: none"> • Q1: -18,39 (7,87) • Q2: 25,54 (4,04) • Q3: 33,10 (6,16) • Q4: 30,67 (6,15) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%) em nove meses para pacientes come score PAF II e III: -18,40 (-26,42 a -10,37) 				
	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%) em 18 meses para pacientes come score PAF II e III: -32,90 (-43,24 a -22,56) 				
Norfolk (QVRS)	QOL-DN	Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês nove (EP) <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -3,3 (1,7) • Placebo externo: 12,9 (2,2) 	<ul style="list-style-type: none"> • OR (IC 95%): 11,3 (5,0 a 25,7); p-valor=9,37 x 10⁻¹¹ • O benefício do uso de vutrisirana sódica frente ao comparador externo também foi observado em todos os subgrupos de PND no <i>baseline</i>, mas com pacientes em escores mais baixos 	Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para vutrisirana sódica <ul style="list-style-type: none"> • Q1: -2,00 (3,76) • Q2: -6,41 (2,69) • Q3: -3,60 (4,68) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - diferença média (IC 95%): -16,7 (-25,0 a -7,6); p-valor<0,001

CONFIDENCIAL

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

Velocidade da marcha (m/s)	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): -16,2 (-21,7 a -10,8); $5,43 \times 10^{-9}$ <p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês 18 (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -1,2 (1,8) • Placebo externo: 19,8 (2,6) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): -21,0 (-27,1 a -14,9); p-valor=$1,84 \times 10^{-10}$ 	(I e II) apresentando maior magnitude do benefício em 18 meses. Comparativamente, o grupo placebo externo apresentou piora em todos os subgrupos de PND	<ul style="list-style-type: none"> • Q4: 3,95 (4,73) <p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para placebo externo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: 10,89 (7,27) • Q2: 25,64 (4,28) • Q3: 18,00 (4,48) • Q4: 24,54 (7,83)
	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%) em nove meses para pacientes com score PAF II e III: -13,6 (-22,5 a -4,7) 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%) em 18 meses para pacientes com score PAF II e III: -22,1 (-32,8 a -11,5) <p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês nove (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -0,001 (0,019) • Placebo externo: -0,133 (0,025) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): 0,131 (0,070 a 0,193); $3,10 \times 10,0^{-5}$ 		<p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para vutrisirana sódica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: 0,02 (0,05) • Q2: -0,01 (0,04) • Q3: 0,02 (0,04) • Q4: -0,10 (0,04)
	<p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês 18 (EP)</p>		<p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP)</p>

CONFIDENCIAL

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -0,024 (0,025) • Placebo externo: -0,264 (0,036) <p>Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): 0,239 (0,154 a 0,325); p-valor=1,21 x 10⁻⁷</p>		<p>até o mês 18 para placebo externo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: -0,08(0,07) • Q2: -0,21 (0,09) • Q3: -0,30 (0,06) • Q4: -0,36 (0,08) 	
	<p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês nove (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: 7,6 (7,9) • Placebo externo: -60,2 (10,1) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): 67,8 (43,0 a 92,6); 8,46 x 10⁻⁸ 		<p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para vutrisirana sódica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: 30,25 (17,41) • Q2: 31,13 (18,77) • Q3: 29,79 (18,80) • Q4: -8,98 (21,55) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana <i>versus</i> tafamidis - diferença média (IC 95%): -68,3 (22,1 a 1114,4); p-valor=0,004
IMC modificado (status nutricional)	<p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês 18 (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: 25,0 (9,5) • Placebo externo: -115,7 (13,4) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): 140,7 (108,4 a 172,9); p-valor=4,16 x 10⁻¹⁵ 		<p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para placebo externo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: -151,56 (34,56) • Q2: -99,57 (28,07) • Q3: -111,14 (17,75) • Q4: -128,98 (30,20) 	
R-ODS (incapacidade)	<p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês nove (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -0,6 (0,5) • Placebo externo: -4,9 (0,7) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): 4,3 (2,7 a 6,0); 3,26 x 10⁻⁷ 		<p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP) até o mês 18 para vutrisirana sódica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: 0,47 (0,78) • Q2: -1,21 (0,86) • Q3: -2,68 (1,30) • Q4: -2,10 (1,36) 	
			<p>Varição da média a partir do <i>baseline</i> (EP)</p>	

CONFIDENCIAL

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

	<p>Varição da média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i> até mês 18 (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: -1,5 (0,6) • Placebo externo: -9,9 (0,8) • Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%): 8,4 (6,5 a 10,4); p-valor=3,54 x 10⁻¹⁵ 		<p>até o mês 18 para placebo externo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q1: -4,0 (1,60) • Q2: -8,73 (2,39) • Q3: -10,47 (1,76) • Q4: -12,26 (1,60)
Desfechos cardíacos	-	-	-
Segurança	<p>Qualquer EA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: 97,5% • Placebo externo: 97,4% 	-	-
		<p>População MITT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis de NT-proBNP-razão de variação ajustada pela média geométrica: 0,480 (IC 95%: 0,383 a 0,600; p-valor=9,606 x10⁻¹⁰) • Débito cardíaco - diferença da média dos mínimos quadrados: 0,587 L/min (EP: 0,130); p-valor=1,144x10⁻⁵ <p>Subpopulação cardíaca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis de NT-proBNP-razão de variação ajustada pela média geométrica: 0,491 (IC 95%: 0,337 a 0,716); p-valor=0,0004 • Débito cardíaco - diferença da média dos mínimos quadrados: 0,407 L/min (EP: 0,196); p-valor=0,0426 	-
		<p>Qualquer EA cardíaco - mITT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisirana: 30,3% 	-

CONFIDENCIAL

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

EA grave

- Vutrisirana: 26,2%
- Placebo externo: 40,3%

- Placebo externo: 36,4%

EA cardíaco grave - mITT

- Vutrisirana: 9,0%
- Placebo externo: 13,0%

Qualquer EA cardíaco – subpopulação cardíaca

- Vutrisirana: 37,5%
- Placebo externo: 36,1%

EA cardíaco grave - subpopulação cardíaca

- Vutrisirana 11,1%
- Placebo externo: 15,0%

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado. mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; PND: *polyneuropathy disability score*; mITT: população em intenção e tratar modificada; EP: erro padrão; NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; hATTR: amiloidose hereditária associada à transtirretina.

CONFIDENCIAL

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

ECR- HELIOS-A

Adams, 2023 – estudo pivotal

Adams *et al.*, 2023 (77), conduziram um ECR, aberto e de fase III com o objetivo de avaliar o uso de vutrisirana sódica no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia.

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

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 3:1 para receberem vutrisirana sódica 25 mg subcutânea uma vez a cada três meses ou patisirana 0,3 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada três semanas por 18 meses. O grupo placebo do estudo APOLLO (82) foi utilizado como comparador externo para controle do desfecho primário e da maioria dos desfechos secundários e exploratórios. Ambos os estudos apresentam desfechos e critérios de elegibilidade similares.

O desfecho primário avaliado foi a variação do comprometimento da neuropatia a partir do *baseline* de acordo com o *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7)¹¹ comparado ao placebo do estudo APOLLO (82) no mês nove. Os desfechos secundários também foram comparados ao placebo externo e são listados a seguir de acordo com a ordem hierárquica para o teste estatístico: variação a partir do *baseline* para qualidade de vida (escore total do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy [Norfolk QOL-DN]*¹²) até mês nove, velocidade de marcha mensurada pelo teste de caminhada de dez metros no mês nove, mNIS+7 em 18 meses, escore total do Norfolk QOL-DN em 18 meses, velocidade de marcha mensurada pelo teste de caminhada de dez metros em 18 meses, *status* nutricional medido pelo índice de massa corporal (IMC) modificado¹³ em 18 meses, e incapacidade mensurada pelo *Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)*¹⁴ em 18 meses. A segurança também foi avaliada.

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

¹² Este instrumento apresenta um escore que varia de -4 a 136 pontos, com maiores valores indicando pior qualidade de vida.

¹³ Quanto menor o resultado desta medida, pior o *status* nutricional.

¹⁴ Avalia incapacidade através de 146 itens com três possibilidades de resposta: zero- impossível de realizar, um-realizada com dificuldade; dois-facilmente realizada. Também possui uma opção de não aplicável.

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

Tabela 12. Características de *baseline*.

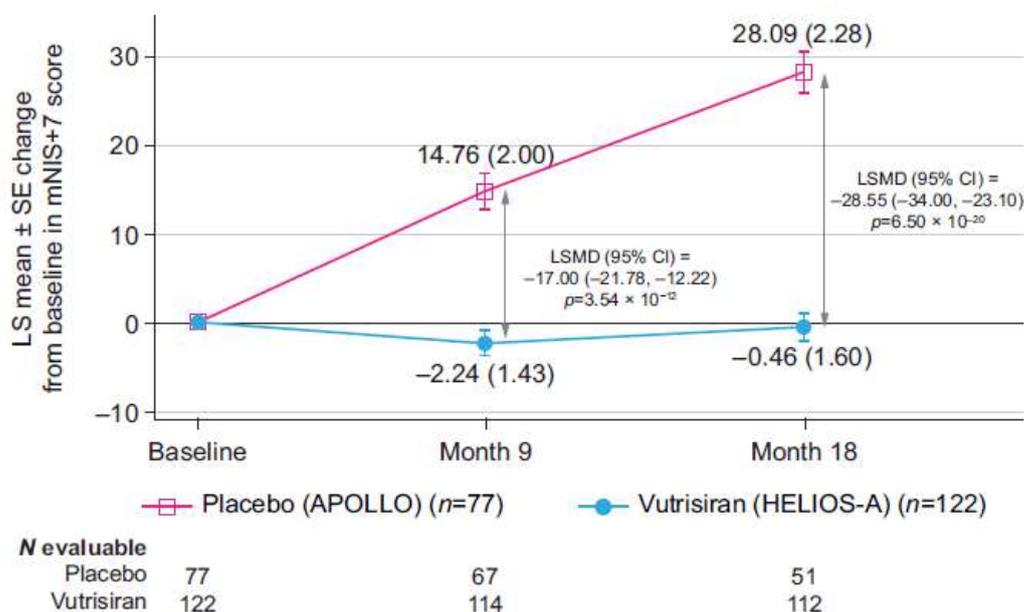
Características	APOLLO		HELIOS-A	
	Placebo (n=77)	Vutrisirana (n=122)	Patisirana (n=42)	Total (n=164)
Mediana de idade em anos (amplitude interquartil)	63 (15)	60 (20)	60 (12)	60 (18)
Homens – n (%)	58 (75,3)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)
Raça – n (%)				
Branco/Caucasiano	50 (64,9)	86 (70,5)	29 (69,0)	115 (70,1)
Asiático	25 (32,5)	21 (17,2)	8 (19,0)	29 (17,7)
Negro/Afroamericano	1 (1,3)	4 (3,3)	4 (9,5)	8 (4,9)
Outros	1 (1,3)	11 (9,0)	1 (2,4)	12 (7,3)
Mediana de tempo desde o diagnóstico em anos (amplitude interquartil)	1,41 (3,04)	1,94 (4,34)	2,39 (3,01)	2,22 (4,15)
Genótipo da TTR– n (%)				
V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	20 (47,6)	74 (45,1)
V30M de início precoce (<50 anos)	10 (13,0)	25 (20,5)	8 (19,0)	33 (20,1)
Não-V30M	37 (48,1)	68 (55,7)	22 (52,4)	90 (54,9)
Uso prévio de estabilizador de tetrâmero – n (%)				
Tafamidis	27 (35,1)	53 (43,4)	25 (59,5)	78 (47,6)
Diflunisal	14 (18,2)	22 (18,0)	8 (19,0)	30 (18,3)

NIS – n (%)				
<50	35 (45,5)	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)
≥50–<100	33 (42,9)	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)
≥100	9 (11,7)	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)
Escore PND – n (%)				
I	20 (26,0)	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)
II	23 (29,9)	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)
IIIA	22 (28,6)	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)
IIIB	11 (14,3)	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)
NT-proBNP – n (%)				
≤3000 ng/L	66 (85,7)	112 (91,8)	37 (88,1)	149 (90,9)
>3000 ng/L	9 (11,7)	10 (8,2)	5 (11,9)	15 (9,1)
Subpopulação cardíaca – n (%)	36 (46,8)	40 (32,8)	14 (33,3)	54 (32,9)

Fonte: Adams, 2023. (77) NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; PND: *polyneuropathy disability score*. Um paciente do grupo placebo externo possuía PND IV, definido como confinado a cadeira de rodas ou acamado. I: Caminhada preservada e distúrbios sensoriais; II: comprometimento da marcha, mas pode caminhar sem bengala ou muleta; IIIA: consegue caminhar com bengala ou muleta; IIIB: consegue caminhar com duas bengalas ou muletas.

Em relação ao desfecho primário observou-se que o uso de vutrisirana sódica levou a melhora significativa do mNIS+7 no mês nove quanto comparado ao placebo externo, ou seja, foi capaz de reduzir o comprometimento da neuropatia de forma significativa frente ao comparador. De fato, a variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* até o mês nove foi de -2,24 para o grupo vutrisirana sódica e de +14,76 para o grupo placebo, com diferença média de -17,00 (intervalo de confiança [IC] 95%: -21,78 a -12,22; p-valor=3,54 x10⁻¹²; Figura 6).

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



Fonte: Adams, 2023. (77) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*.

Ainda, os desfechos secundários também foram significativamente superiores para vutrisirana sódica frente ao placebo externo, indicando melhora na qualidade de vida, na velocidade da marcha, no IMC modificado, e na incapacidade em nove e 18 meses (Tabela 13). Adicionalmente, aos 18 meses, 48,3% dos pacientes no grupo vutrisirana apresentaram melhora no comprometimento neuropático (redução na escala mNIS+7) em relação ao baseline comparado a 3,9% dos pacientes no grupo placebo. Com relação à qualidade de vida aos 18 meses, 56,8% versus 10,4% no grupo vutrisirana e placebo, respectivamente, apresentaram melhora em relação ao baseline.

Tabela 13. Desfechos secundários.

	APOLLO Placebo (n=77)	HELIOS-A Vutrisirana (n=122)
Desfechos em nove meses		
Norfolk QOL-DN		
Baseline	n = 76	n = 121

Média (DP)	5,5 (24,3)	47,1 (26,3)
Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 65	n = 114
Varição da média nos mínimos quadrados (EP)	12,9 (2,2)	-3,3 (1,7)
Vutrisirana versus placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	-16,2 (-21,7 a -10,8)	
p-valor	5,43 x 10 ⁻⁹	

Teste de caminhada de dez metros (ms⁻¹)

<i>Baseline</i>	n = 77	n = 122
Média (DP)	0,790 (0,319)	1,006 (0,393)
Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 68	n = 113
Varição da média nos mínimos quadrados (EP)	-0,133 (0,025)	-0,001 (0,019)
Vutrisirana versus placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	0,131 (0,070 a 0,193)	
p-valor	3,10 x 10 ⁻⁵	

IMC modificado

<i>Baseline</i>	n = 77	n = 122
Média (DP)	989,9 (214,2)	1057,5 (234,0)
Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 68	n = 112
Varição da média nos mínimos quadrados (EP)	-60,2 (10,1)	7,6 (7,9)
Vutrisirana versus placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	67,8 (43,0 a 92,6)	
p-valor	8,46 x 10 ⁻⁸	

R-ODS

<i>Baseline</i>	n = 76	n = 122
Média (DP)	29,8 (10,8)	34,1 (11,0)
Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês nove	n = 66	n = 113
Varição da média nos mínimos quadrados (EP)	-4,9 (0,7)	-0,6 (0,5)

Vutrisirana versus placebo externo

Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	4,3 (2,7 a 6,0)
p-valor	3,26 x 10 ⁻⁷

Desfechos em 18 meses

mNIS+7

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

Norfolk QOL-DN

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

Teste de caminhada de dez metros (ms⁻¹)

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

IMC modificado

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

CONFIDENCIAL

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

p-valor	4,16 x 10 ⁻¹⁵	
R-ODS		
Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês 18	n = 54	n = 113
Varição da média nos mínimos quadrados (EP)	-9,9 (0,8)	-1,5 (0,6)
Vutrisirana versus placebo externo		
Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%)	8,4 (6,5 a 10,4)	
p-valor	3,54 x 10 ⁻¹⁵	

Fonte: Adams, 2023. (77) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

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

Ainda, nas análises de subgrupo para pacientes com estágio PAF I e PAF II e III, ambos os subgrupos mantiveram a superioridade de vutrisirana sódica frente ao placebo externo para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QOL-DN em nove e em 18 meses (Tabela 14). Tais resultados indicam que o uso de vutrisirana sódica levou a redução do comprometimento causado pela neuropatia e aumento da qualidade de vida significativos em ambos os subgrupos frente ao placebo externo independente do estágio da doença.

Tabela 14. Análise de subgrupo de acordo com estágio PAF para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.

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

Fonte: Adams, 2023. (77) PAF: polineuropatia amiloidótica familiar; IC: intervalo de confiança; mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

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

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

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

A Tabela 15 resume os principais achados de segurança.

Tabela 15. Desfechos de segurança.

N (%)	APOLLO		HELIOS-A
	Placebo (n=77)	Vutrisirana (n=122)	Patisirana (n=42)
Qualquer EA	75 (97,4)	119 (97,5)	41 (97,6)
EA grave	31 (40,3)	32 (26,2)	18 (42,9)
EA severo	28 (36,4)	19 (15,6)	16 (38,1)
EA que levou a descontinuação do tratamento	11 (14,3)	3 (2,5)	3 (7,1)
EA que levou a interrupção do estudo	9 (11,7)	3 (2,5)	2 (4,8)
Óbitos	6 (7,8)	2 (1,6)	3 (7,1)

EAs que ocorreram em ≥10% dos pacientes do grupo vutrisirana sódica			
Queda	22 (28,6)	22 (18,0)	6 (14,3)
Dor na extremidade	8 (10,4)	18 (14,8)	3 (7,1)
Diarreia	29 (37,7)	17 (13,9)	7 (16,7)
Edema periférico	17 (22,1)	16 (13,1)	4 (9,5)
Infecção do trato urinário	14 (18,2)	16 (13,1)	8 (19,0)
Artralgia	0	13 (10,7)	4 (9,5)
Vertigem	11 (14,3)	13 (10,7)	0

Fonte: Adams, 2023. (77) EA: evento adverso.

Os autores concluíram que o uso de vutrisirana sódica foi capaz de melhorar a neuropatia e QVRS em pacientes com amiloidose hATTR em comparação ao grupo placebo. Adicionalmente, outros fatores como *status* nutricional, incapacidade, e velocidade da marcha também apresentaram melhoras com o uso desse fármaco quando comparado ao placebo externo. Em termos de segurança, vutrisirana sódica apresentou um perfil tolerável e manejável. Além disso, melhoras na neuropatia e na qualidade de vida em relação ao baseline observadas em aproximadamente metade dos pacientes no grupo vutrisirana, demonstram a capacidade desse tratamento em reverter manifestações da doença.

Obici, 2023 – Análise de QVRS e função física

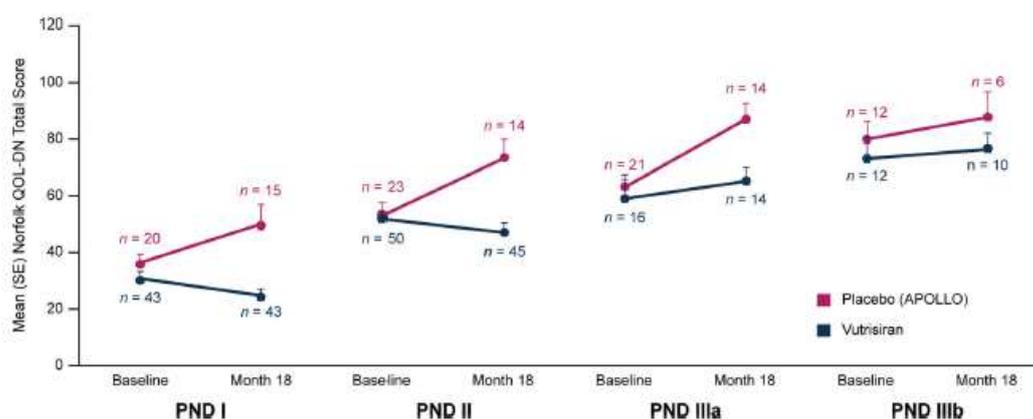
Obici *et al.*, 2023 (78) reportaram os resultados do impacto de vutrisirana sódica na QVRS, medidas de função física e *status* nutricional em pacientes do estudo HELIOS-A (77) em análise de 18 meses.

Alguns dados de QVRS e todos os dados de função física e nutricional foram previamente descritos por Adams *et al.*, 2023 (77). Assim, apenas as análises inéditas serão descritas abaixo.

Em 18 meses, 56,8% e 10,4% dos pacientes dos grupos vutrisirana sódica e placebo externo apresentaram melhora no escore total Norfolk QOL-DN. Tal resultado representou uma chance 11,3 vezes maior de pacientes que receberam vutrisirana sódica apresentarem melhora na QVRS

frente ao comparador (*odds ratio* [OR]: 11,3 [IC 95%: 5,0 a 25,7]; p-valor=9,37 x 10¹¹). O benefício do uso de vutrisirana sódica frente ao comparador externo foi observado em todos os estágios da doença (subgrupos de PND I-III no *baseline*), mas com pacientes em escores mais baixos (I e II) apresentando maior magnitude do benefício em 18 meses. Comparativamente, o grupo placebo externo apresentou piora em todos os subgrupos de PND (Figura 7).

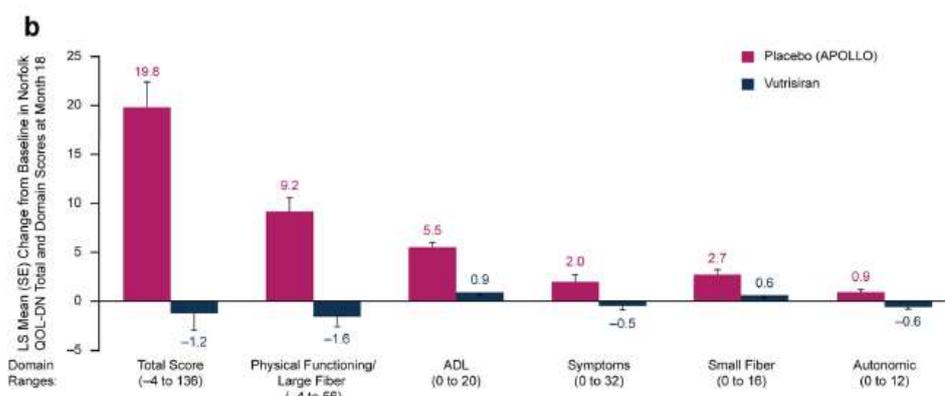
Figura 7. Média do escore total Norfolk QOL-DN no *baseline* e em 18 meses de acordo com o escore PND.



Fonte: Obici, 2023. (78) PND: *polyneuropathy disability score*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

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

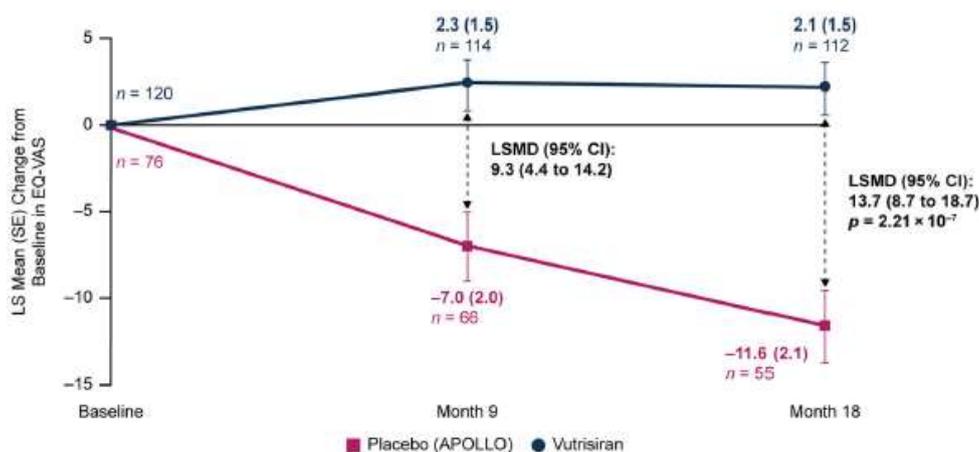
Figura 8. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* até o mês 18 para Norfolk QOL-DN.



Fonte: Obici, 2023. (78) Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

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

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



Fonte: Obici, 2023. (78) EQ-VAS: *Euro-QoL-Visual Analog Scale*.

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

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

Garcia-Pavia, 2024– Análise exploratória dos desfechos cardíacos

Garcia-Pavia *et al.*, 2024 (80) reportaram os dados da análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A (77) na população mITT e na subpopulação com acometimento cardíaco.

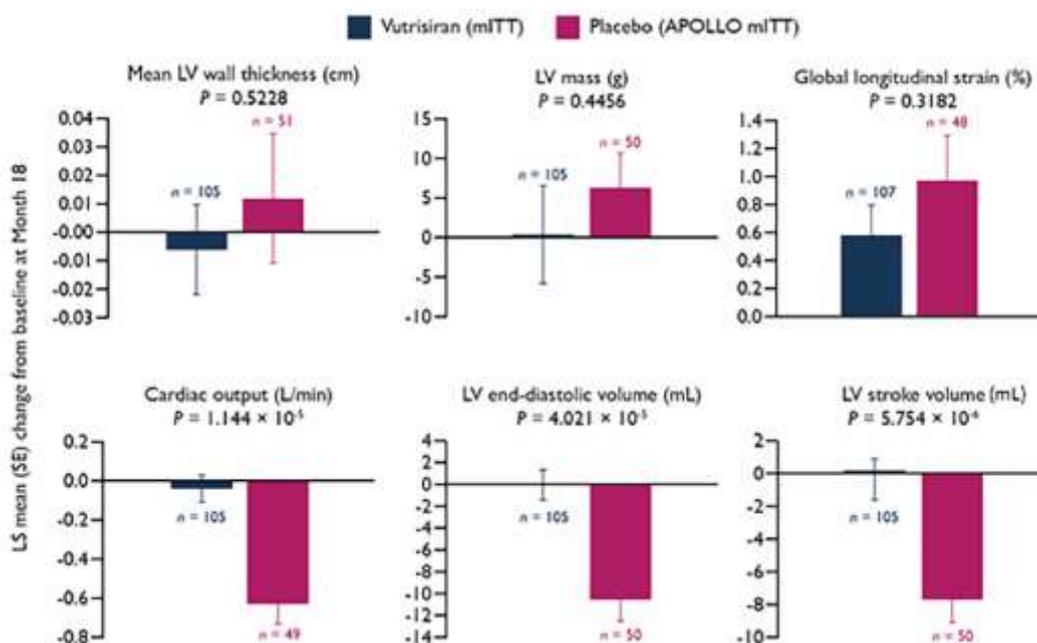
Os desfechos avaliados foram as variações a partir do *baseline* até mês 18 dos níveis de N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e dos parâmetros ecocardiográficos na população mITT e subpopulação cardíaca. Os EAs cardiovasculares também foram reportados.

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

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

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

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



Fonte: Garcia-Pavia, 2024. (80) mITT: em intenção e tratar modificada.

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

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

Em termos de segurança (Tabela 16), observou-se que na população mITT, a incidência de EAs cardíacos e EAs cardíacos graves foi similar entre os grupos. A maioria dos EAs cardíacos no grupo vutrisirana sódica apresentou gravidade leve a moderada. Ainda, nesse grupo, as arritmias

cardíacas ocorreram em 24,6% dos pacientes, enquanto a insuficiência cardíaca foi reportada por 5,7% dos pacientes. Proporções similares ou superiores foram observadas no grupo comparador.

Na subpopulação cardíaca, também se observou similaridade nas incidências de EAs cardíacos e EAs cardíacos graves entre os grupos. As frequências de arritmia cardíaca e insuficiência cardíaca foram de 32,5% e 12,5% no grupo vutrisirana sódica (Tabela 16).

Tabela 16. Resumo dos desfechos de segurança.

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

Fonte: Garcia-Pavia, 2024. (80) mITT: em intenção e tratar modificada; EA: evento adverso.

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

Luigetti, 2024– Análise por subgrupo de gravidade da neuropatia

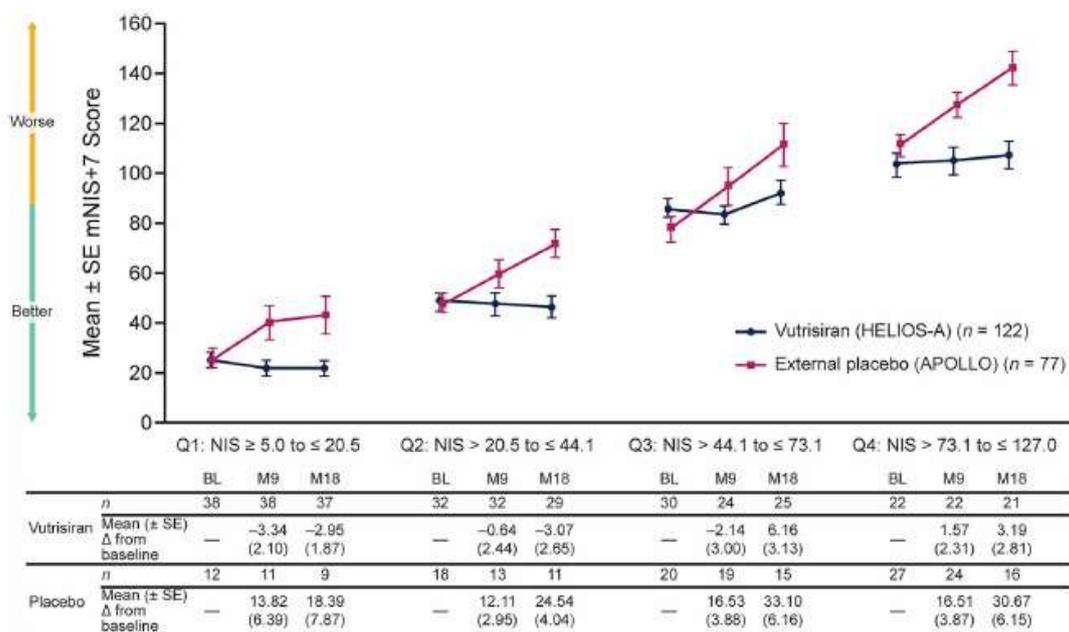
Luigetti *et al.*, 2024 (81), reportaram os dados de eficácia do estudo HELIOS-A (77) em pacientes com diferentes níveis de gravidade da neuropatia no baseline.

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

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

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

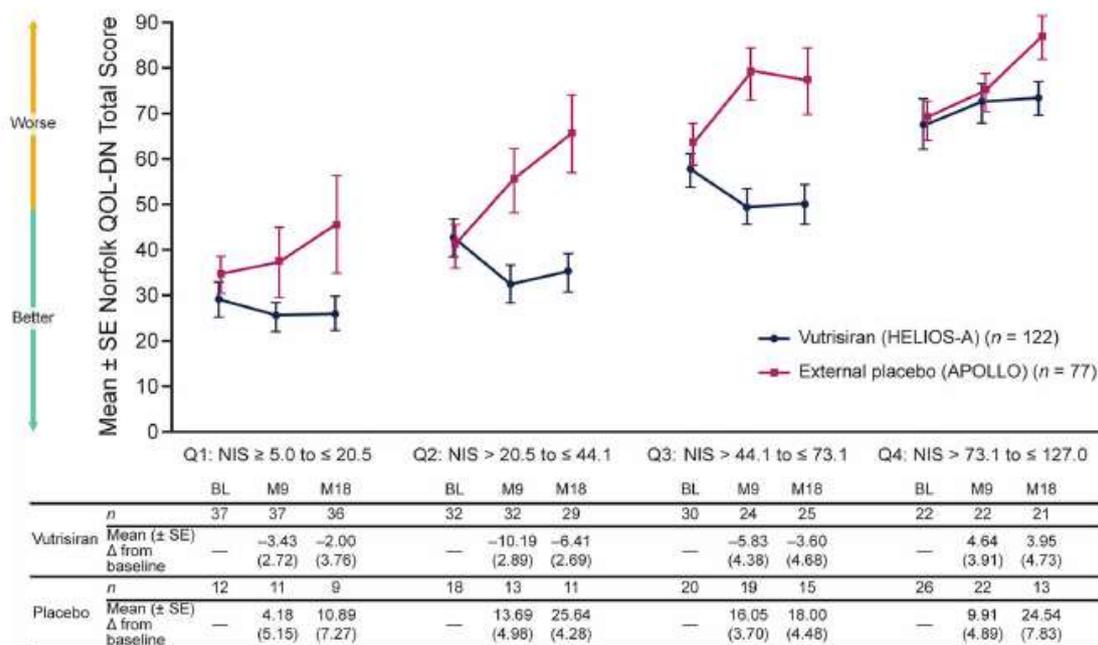
Figura 11. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (81) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*.

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

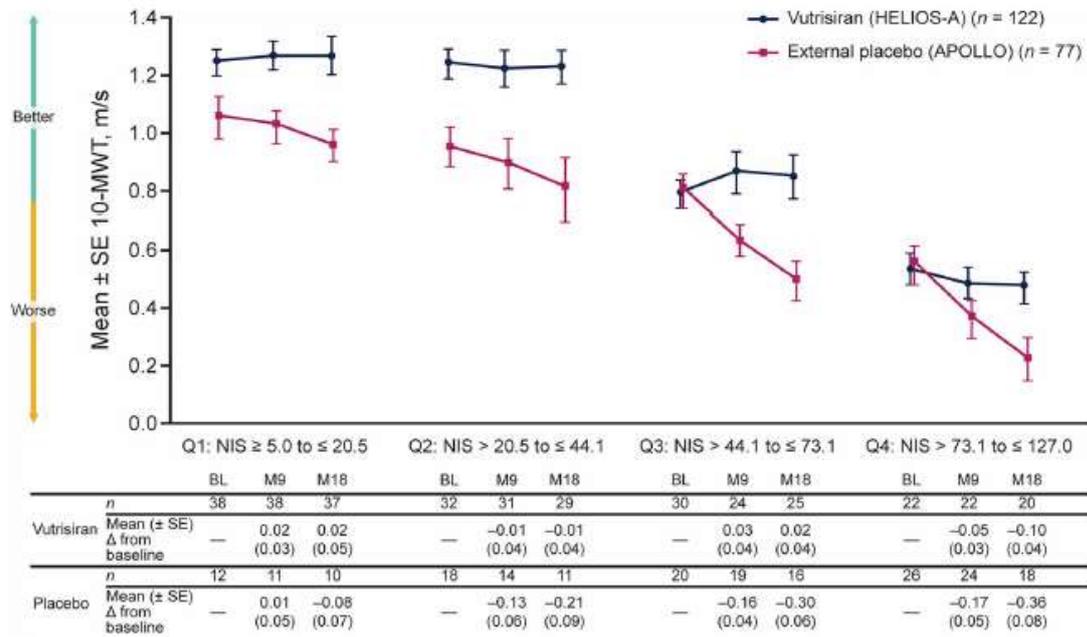
Figura 12. Média de Norfolk QOL-DN por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (81) Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

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

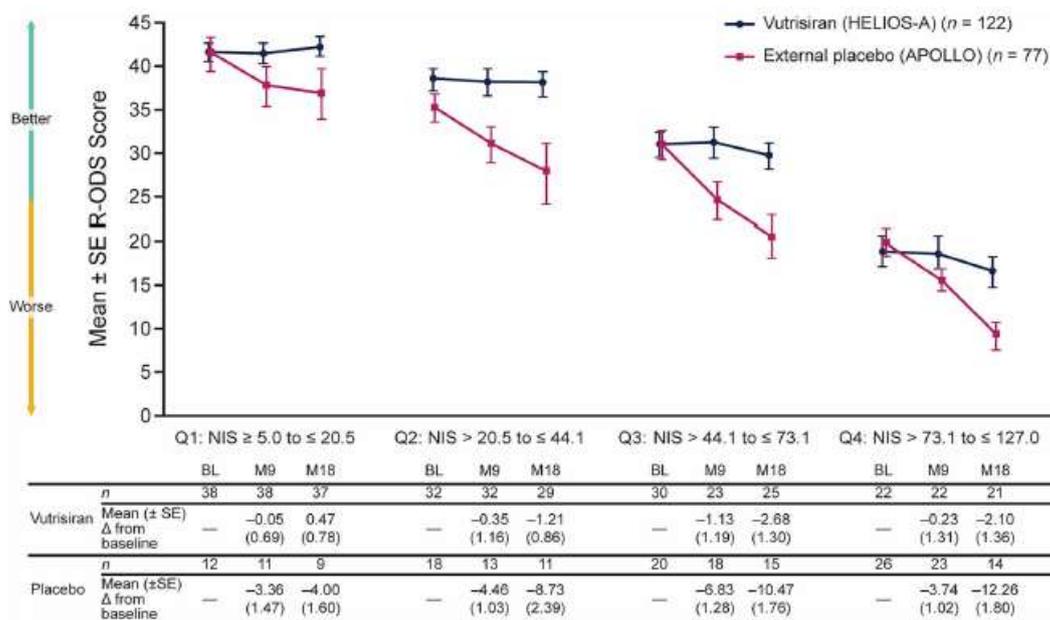
Figura 13. Média de teste de caminhada de dez metros por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024. (81)

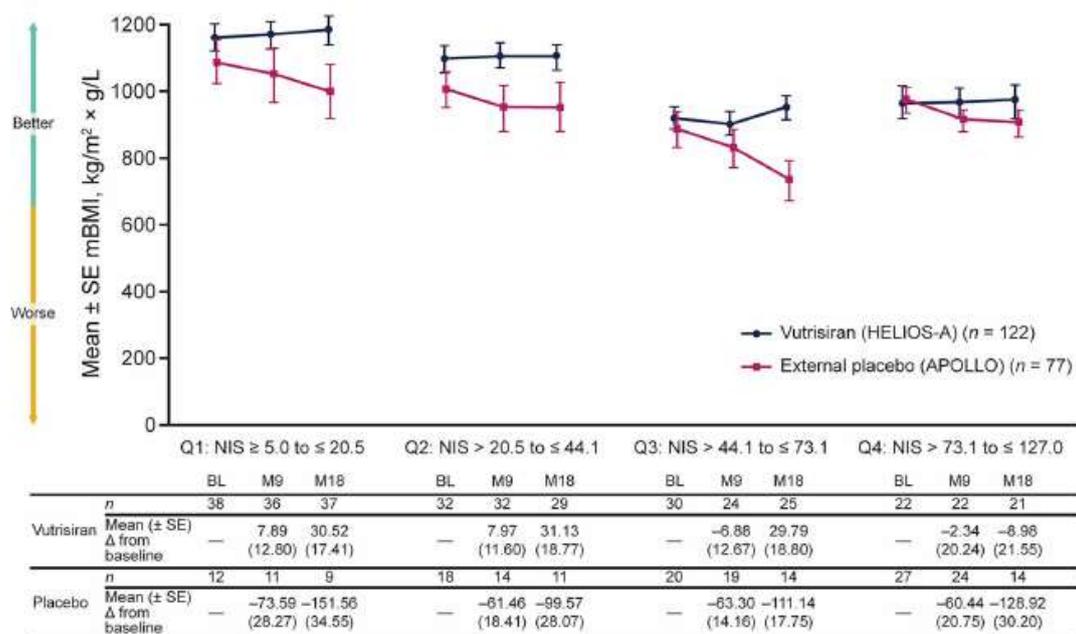
Já para R-ODS, o uso de vutrisirana sódica levou a estabilidade para pacientes de Q1 a Q2, com leve piora em pacientes em Q3 a Q4 em relação ao *baseline* até mês 18. Para IMC modificado, pacientes tratados com vutrisirana sódica em Q1 a Q3 apresentaram melhoras leves no desfecho, enquanto os de Q4 apresentaram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

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



Fonte: Luigetti, 2024. (81) R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale.

Figura 15. Média IMC modificado por subgrupo de gravidade.



CONFIDENCIAL

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

Fonte: Luigetti, 2024. (81) IMC: índice de massa corporal.

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

Comparação indireta

Merkel, 2023

Merkel *et al.*, 2023 (79) conduziram uma comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa entre vutrisirana sódica e tafamidis em pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia.

Para tal, foram utilizados dados individuais de pacientes dos estudos HELIOS-A (77) para vutrisirana sódica e do estudo APOLLO (82) para o grupo placebo externo em 18 meses. Além disso, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura para identificar evidências clínicas e não clínicas do uso de vutrisirana sódica e tafamidis em pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia, sendo identificado apenas o estudo Fx-005 (56) de tafamidis.

Os desfechos avaliados foram *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs* (NIS-LL), respondedor do NIS-LL (aumento <2 pontos no escore), Norfolk QOL-DN e IMC modificado.

Na análise que considerou a população mITT do grupo vutrisirana sódica no HELIOS-A e do grupo placebo externo do grupo APOLLO, o uso de vutrisirana sódica frente ao tafamidis levou a resultados significativamente superiores para NIS-LL, Norfolk QOL-DN e IMC modificado em 18 meses. Para o desfecho binário respondedor do NIS-LL, vutrisirana sódica apresentou resultado numericamente superior a tafamidis, mas sem significância estatística em 18 meses (Tabela 17).

Tabela 17. Comparações indiretas.

	Vutrisirana sódica versus tafamidis	p-valor
NIS-LL – diferença média (IC 95%)	-7,7 (-11,4 a -4,0)	<0,001
Norfolk QOL-DN – diferença média (IC 95%)	-16,7 (-25,0 a -7,6)	<0,001
IMC modificado – diferença média (IC 95%)	68,3 (22,1 a 1114,4)	0,004
Respondedor NIS-LL – OR (IC 95%)	1,9 (0,8 a 4,7)	0,172

Respondedor NIS-LL – diferença de risco (IC 95%)	14,3 (-10,5 a 39,1)	0,258
---	----------------------------	--------------

Fonte: Merkel, 2023. (79) IC: intervalo de confiança; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; OR: *odds ratio*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*. Valores em negrito indicam significância estatística.

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

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

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

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi avaliada como moderada em todos os desfechos. O principal motivo para rebaixar a qualidade da evidência foi o elevado risco de viés por se tratar de um estudo aberto e que usou um comparador externo, o que pode ter inferido diferentes tipos de vieses, conforme descrito no Anexo 4.

Adicionalmente, apesar da população do estudo ECR HELIOS-A (77,78,80,81) não ser específica para pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II, observou-se nas análises de subgrupo que pacientes em FAP II/III apresentam resultados similares a pacientes em estágio FAP I. Assim, é esperado que o resultado da amostra total que inclui pacientes em diferentes estágios seja similar para o subgrupo em estágio II, não havendo necessidade de rebaixamento da qualidade da evidência por evidência indireta. Além disso, no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) (83) para o patisirana em uma população similar, o estudo APOLLO (82), um ECR com critérios de inclusão semelhantes ao HELIOS-A (77,78,80,81), também não foi observada redução da qualidade por evidência indireta pelo mesmo motivo. Tal avaliação balizou a presente análise.

É importante destacar que a qualidade da evidência considerou apenas os achados do estudo ECR HELIOS-A (77,78,80,81), uma vez que esse estudo também foi incluído na comparação indireta publicada por Merkel *et al.*, 2023 (79). Destaca-se que a literatura aponta que não há

uma ferramenta específica para avaliar a qualidade metodológica de comparações indiretas. (84) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, esse tipo de comparação não foi considerada na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (85,86)

Tabela 18. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
mNIS+7 (comprometimento neurológico)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Norfolk QOL-DN (QVRS)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Velocidade da marcha	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
IMC modificado (<i>status</i> nutricional)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
R-ODS (incapacidade)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

As amiloidoses representam um conjunto de enfermidades que se definem pelo acúmulo de fibras amiloides insolúveis em várias partes do corpo, o que pode desencadear sintomas clínicos progressivos, (1–3) dentre elas está a amiloidose hATTR. (4,5) A amiloidose hATTR é uma condição rara¹⁵, (22) que pode se manifestar clinicamente através da polineuropatia ou cardiopatia, apresentando uma estimativa global de prevalência de 10.186 (variação de 5.526 a 38.468) pessoas. (23)

O PCDT atualmente vigente para a PAF no SUS abrange apenas o tratamento de pacientes com polineuropatia no estágio I da doença, incluindo terapia medicamentosa, com tafamidis meglumina, e não medicamentosa, enquanto os pacientes em estágio mais avançado da doença não possuem opções de tratamento farmacológico disponíveis. (87)

A vutrisirana sódica é um siRNA quimicamente modificado, que atua especificamente sobre o RNA mensageiro da TTR mutante e do tipo selvagem, e está covalentemente ligado a um ligante contendo três resíduos de N-acetilgalactosamina, que permite a entrega do siRNA aos hepatócitos causando a degradação catalítica do RNA mensageiro da TTR no fígado, resultando em uma redução rápida e sustentada da proteína TTR sérica, traduzindo-se em benefício dos sinais e sintomas da doença e da qualidade de vida dos pacientes, (77) tendo, assim, recebido aprovação regulatória para o tratamento da amiloidose hATTR em adultos.

Desta forma, uma análise econômica foi desenvolvida tendo como objetivo avaliar a relação de custo-utilidade da vutrisirana sódica comparada ao melhor cuidado de suporte (BSC) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II, sob a perspectiva do SUS, já que esta população não está contemplada no PCDT atual para qualquer terapia medicamentosa específica da doença.

¹⁵ Destaca-se que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 e 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes. (117)

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (88) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (89) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.

6.2.2 Perspectiva

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

Uma vez que a amiloidose hATTR com polineuropatia é uma doença progressiva e debilitante, que causa grande impacto na capacidade produtiva do paciente, bem como, na família e cuidadores, um cenário alternativo, sob a perspectiva da sociedade, foi elaborado. Neste cenário, incluíram-se os custos indiretos relacionados a perda de produtividade dos pacientes que atingem o estágio PND IV (paciente confinado à cadeira de rodas ou cama). Estes custos indiretos consideram tanto a perda de produtividade do paciente, como dos cuidadores.

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi a vutrisirana sódica.

O PCDT atualmente vigente para a PAF no SUS abrange apenas o tratamento de pacientes no estágio I da doença, incluindo o tratamento medicamentoso com tafamidis meglumina e terapias não medicamentosas. No entanto, um estudo observacional longitudinal, que

acompanhou um coorte de 210 pacientes com amiloidose hATTR tratados com tafamidis meglumina demonstrou que 30% dos pacientes mostraram-se não respondedores, continuando a progredir, apesar do tratamento com o medicamento. (90) Além disso, o Relatório Técnico N° 339, de janeiro de 2018, afirma que o diagnóstico em regiões não-endêmicas, como o Brasil, não é finalizado até que a doença tenha evoluído para o estágio II, momento em que tafamidis não é mais indicado, conforme o PCDT. (91)

Desta forma, pacientes em estágio II não possuem opções terapêuticas disponíveis no país. Sendo assim, o comparador selecionado para análise foi o BSC.

6.2.4 Desfechos considerados

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

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com a vutrisirana sódica (aquisição e administração), custo de manejo do paciente por estado PND e custos relacionados ao fim da vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados no cenário base, pois não condizem com a perspectiva adotada. No entanto, um cenário alternativo, considerando custos relacionados a perda de produtividade de pacientes e cuidadores foi incluído como forma de demonstrar o impacto econômico da doença na sociedade.

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

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{vutrisirana} - Custo_{BSC}}{Efetividade_{vutrisirana} - Efetividade_{BSC}}$$

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

6.2.5 Estrutura do modelo

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

O modelo acompanha a jornada de um coorte de pacientes através dos diferentes estágios da doença. Os estados de saúde que compõe o modelo foram definidos tendo como base a classificação PND. A classificação PND é uma escala funcional, composta de seis diferentes categorias, que mensuram os sintomas da polineuropatia, conforme descrito na Tabela 3.

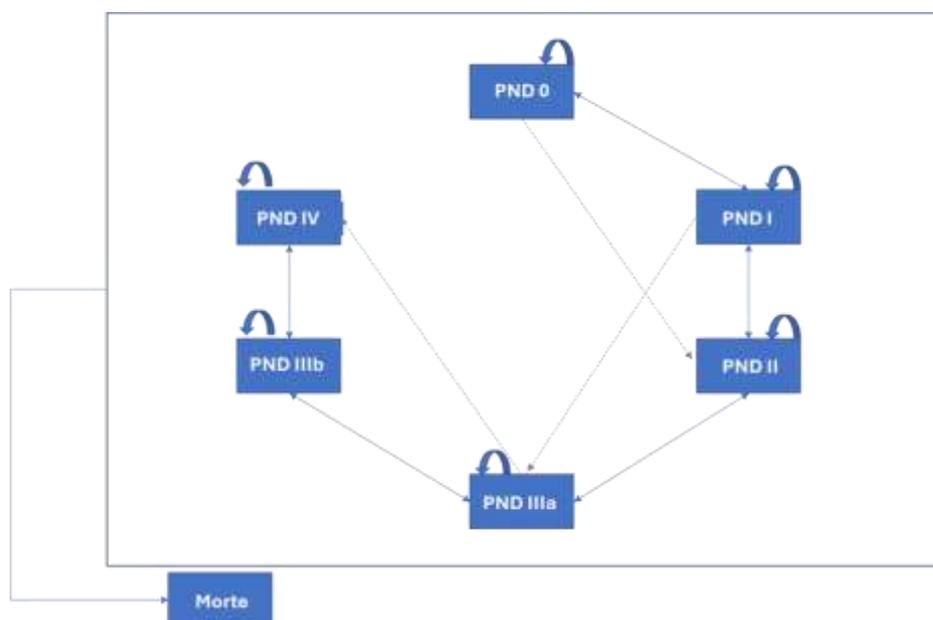
Estudos estabeleceram que variações no NIS e em ferramentas de mensuração de qualidade de vida estão associadas a variações no estado PND (92,93) o que sugere que esta classificação é capaz de capturar as variações sensoriais e em qualidade de vida observadas em ferramentas específicas. Além disso, estudos identificaram uma correlação positiva entre o risco de morte e o aumento do estado PND (44,94,95), o que reafirma a relevância da definição dos estados de saúde utilizados no modelo econômico com base nesta classificação. Desta forma, a classificação PND foi considerada apropriada para a definição dos estados de saúde que compõe o modelo econômico.

É importante ressaltar que o PCDT de PAF classifica os pacientes de acordo com a classificação PAF. A classificação PAF, assim como a PND, é utilizada para avaliar o nível de comprometimento físico (principalmente na capacidade de deambular) do paciente conforme a evolução da doença. No entanto, é composta de 4 estados, o que permite menor granularidade na definição da severidade da doença quando comparada a classificação PND. A maior granularidade permitida pela escala PND permite uma melhor definição do comprometimento físico do paciente, bem como, uma melhor diferenciação da qualidade de vida, do risco de morte e do impacto do custo, conforme a progressão da doença. Por este motivo, optou-se pela utilização da classificação PND em oposição à PAF. Vale ressaltar que ambas as escalas são relacionáveis (Tabela 3).

O efeito do tratamento foi modelado quantificando-se a probabilidade de evolução, interrupção ou reversão da progressão da doença em relação ao seu estado PND, de acordo com dados do estudo HELIOS-A e APOLLO DB.

A Figura 16 apresenta a representação esquemática do modelo econômico.

Figura 16. Representação esquemática do modelo.



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

Os pacientes iniciam a simulação distribuídos entre os estados de saúde PND, de acordo com a distribuição inicial de pacientes em PND IIIa e IIIb na linha de base do estudo HELIOS-A. (77) A cada ciclo do modelo, os pacientes podem permanecer no mesmo estado de saúde ou transitar para um estado PND que representa piora ou melhora da doença. Os pacientes podem transitar para o estado de saúde “Morte” em qualquer momento da simulação. É importante ressaltar que as transições entre estados de saúde, no grupo vutrisirana, representados pelas setas azuis, na Figura 16, ocorrem um estado por vez, enquanto no grupo BSC a progressão da doença pode acontecer por até dois estados de saúde (ex. PND IIIa para PND IV), representado pelas setas cinzas na mesma figura.

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

6.2.6 Horizonte temporal

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

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente por até 25 anos. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença. Cabe informar, que em aproximadamente 12 anos de acompanhamento aproximadamente 90% dos pacientes no braço BSC já terão migrado para o estado de saúde “Morte”, o que ocorrerá com a intervenção (vutrisirana sódica), em aproximadamente 24 anos, o que justifica o horizonte temporal escolhido.

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (88)

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

Os dados de idade, distribuição de pacientes entre homens e mulheres e distribuição inicial dos pacientes por estado PND foram obtidos do estudo HELIOS-A (Tabela 19). (77)

Tabela 19. Parâmetro demográficos.

Parâmetros	Valores
Idade média inicial	58 anos
% de homens	64,6%
Estado PND*	
PND IIIa	60,5% [= 23/(23+15)]

PND IIIb

39,5% [= 15/(23+15)]

Fonte: Adams, 2023. (77) * Apenas pacientes em PND IIIa e PND IIIb, que correspondem aos pacientes em estágio FAP II, conforme a Tabela 3.

Probabilidades de transição - Vutrisirana

As probabilidades de transição entre estados de saúde adotadas para vutrisirana sódica foram definidas de acordo com as proporções observadas de pacientes que melhoraram, pioraram ou não apresentaram mudanças nos sintomas da doença de acordo com a classificação PND.

A utilização desta estratégia, em oposição ao uso dos dados individuais em nível de paciente para a definição das transições entre estados PND, obtidos do estudo HELIOS-A, promove o uso de estimativas mais robustas, sendo menos influenciadas pela aleatoriedade associada a transições entre estados PND que ocorreram em um número pequeno de pacientes. Desta forma, se garante que as medidas mais robustas estão sendo utilizadas, reduzindo-se o viés que pode ser introduzido com a ocorrência de eventos raros que podem ter ocorrido ao longo do estudo.

As probabilidades de transição para o braço vutrisirana sódica foram definidas de acordo com o número de pacientes que, no mês 18 do estudo, melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram seu estado PND, em relação a linha de base. Para este cálculo considerou-se toda a amostra do estudo HELIOS-A com dados sobre estado PND disponíveis no mês 18 após o início do estudo (Tabela 20). (96)

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

Transição	Vutrisirana (N=115)
	n (%)
Melhora	13 (11,3%)
Sem alteração	82 (71,3%)
Piora	20 (17,4%)

Fonte: Adaptado de Alnylam, 2022, Tabela 4-43 (mês 18). (96)

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

- **A probabilidade de um paciente melhorar/piorar/permanecer estável é a mesma para todos os estados PND, com as seguintes exceções:**
 - **Pacientes em PND 0:** a probabilidade de permanecer em PND 0 é igual a soma da proporção de se manter estável ou melhorar (o paciente não pode ficar melhor do que PND 0);
 - **Pacientes em PND IV:** a probabilidade de se manter em PND IV é igual a probabilidade de se manter estável ou piorar (o paciente não pode ficar pior do que o PND IV).
- **Pacientes não podem transitar por mais de um estado PND por ciclo (ex: ir de PND 0 para PND II):**
 - Durante o estudo HELIOS-A apenas um paciente, em 9 meses, piorou o estado PND em mais de um estado. Considerando que o ciclo do modelo é de 6 meses, este tipo de transição é ainda mais raro, o que justifica esta premissa.

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

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

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV	Total
PND 0	95	20					115
PND I	13	82	20				115
PND II		13	82	20			115
PND IIIa			13	82	20		115
PND IIIb				13	82	20	115
PND IV					13	102	115

Fonte: elaboração própria.

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

Equação 2. Equação de Briggs.

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

Fonte: Adaptado de Briggs, 2007. (97)

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

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

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

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
PND 0	94%	6%				
PND I	4%	90%	6%			
PND II		4%	90%	6%		
PND IIIa			4%	90%	6%	
PND IIIb				4%	90%	6%
PND IV					4%	96%

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

Probabilidades de transição - BSC

Para a definição das probabilidades de transição entre estados de saúde para pacientes tratados com BSC recorreu-se a mesma metodologia utilizada para os pacientes tratados com vutrisirana sódica. Desta forma, quantificou-se o número de pacientes que evoluíram, retrocederam ou

permaneceram no mesmo estado PND, no mês 18, entre os pacientes tratados com placebo no estudo APOLLO DB (comparador externo do estudo HELIOS-A) (Tabela 23). (98)

É importante ressaltar que, entre os pacientes tratados com placebo no estudo APOLLO DB, nenhum apresentou melhora no estado PND ao longo do estudo.

Tabela 23. Proporção de pacientes tratados com placebo que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND.

Transição	Placebo (N=55) n (%)
Melhora	0 (0,0%)
Sem alteração	23 (41,8%)
Piora	32 (58,2%)

Fonte: Adaptado de Gonzalez-Duarte, 2018. (98)

Os valores apresentados na Tabela 23 foram aplicados uniformemente para todos os estados de saúde do modelo e utilizados para a construção da tabela de transição dos pacientes em tratamento com BSC. Adotou-se a premissa de que pacientes que pioram seu estado PND podem o fazer em um ou dois estados por ciclo. Esta premissa baseia-se nos dados observados no estudo APOLLO DB, onde, dos 32 pacientes do braço placebo, que tiveram piora do PND, metade piorou um estado, enquanto a outra metade piorou dois estados. (98)

Com base no acima descrito, a Tabela 24 apresenta a matriz de transição entre estados PND para pacientes tratados com BSC.

Tabela 24. Matriz de transição entre estados PND - BSC.

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV	Total
PND 0*	-	-	-	-	-	-	-
PND I*	-	-	-	-	-	-	-
PND II*	-	-	-	-	-	-	-

PND IIIa	0	23	16	16	55
PND IIIb		0	23	32	55
PND IV			0	55	55

Fonte: elaboração própria. PND: *polyneuropathy disability score*. * Não há probabilidade de transição para os estados PND 0, I e II, uma vez que, os pacientes iniciam nos estados PND IIIa e IIIb e não há possibilidade de melhora no PND em pacientes tratados com BSC.

Para adequação das probabilidades de transição ao ciclo do modelo recorreu-se a Equação 2 para a conversão da probabilidade de 18 para 6 meses. Assim, Tabela 25 apresenta a matriz de probabilidade parar pacientes em BSC.

Tabela 25. Matriz de probabilidade de transição (por ciclo do modelo) entre estados PND - BSC.

De / Para	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
PND 0	-	-	-			
PND I		-	-	-		
PND II			-	-	-	
PND IIIa				78%	11%	11%
PND IIIb					75%	25%
PND IV						100%

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

Tempo em tratamento

A curva de tempo em tratamento para pacientes tratados com vutrisirana sódica foi parametrizada através de funções de sobrevivência com base em dados em nível de paciente do estudo HELIOS-A. Foram consideradas as seguintes funções de sobrevivência: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística e gamma.

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

A Tabela 26 apresenta os valores da estatística AIC.

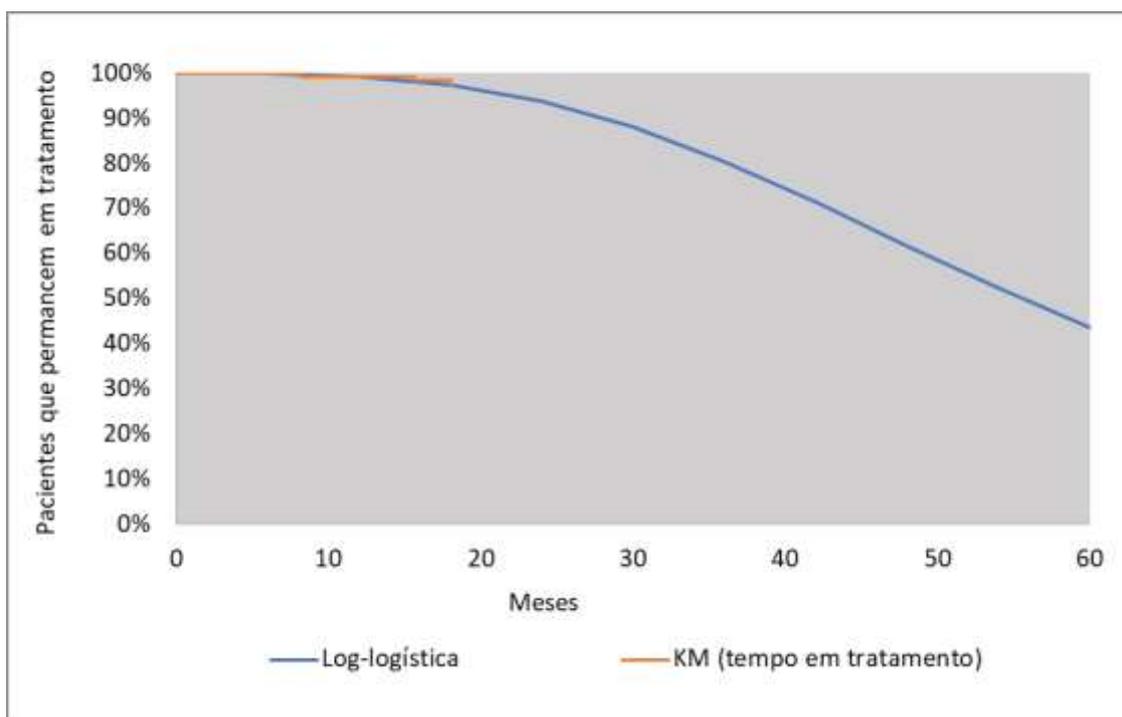
Tabela 26. Critério AIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com vutrisirana sódica.

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

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

Conforme a Tabela 26, a função de Weibull apresentou o menor valor de AIC. No entanto, apresentou um comportamento não considerado plausível na prática clínica (todos os pacientes abandonariam o tratamento com vutrisirana sódica após 10 anos). Desta forma, após inspeção visual, adotou-se a função log-logística para modelar o tempo em tratamento de pacientes tratados com vutrisirana sódica por apresentar o segundo menor valor AIC, bem como, um comportamento considerado plausível em mundo real (Figura 17). É importante ressaltar que esta é uma escolha conservadora, pois apresenta a tendência de aumentar o custo de tratamento com vutrisirana sódica ao longo do horizonte temporal.

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



Fonte: Elaboração própria. KM: Kaplan-Meyer.

Mortalidade

Pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia apresentam elevada taxa de mortalidade quando comparados a população geral. Entende-se que há uma correlação positiva entre taxa de mortalidade e gravidade da neuropatia. (44,94,95)

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

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

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

Neste modelo, a mortalidade de pacientes em PND 0 e I é definida de acordo com a mortalidade geral da população brasileira, conforme a tábua de mortalidade do IBGE. (99) Estados de saúde com maior incapacidade tem a taxa de mortalidade calculada com base na aplicação do HR à taxa de mortalidade do grupo referência (Tabela 27). Cabe ressaltar que a mortalidade da população geral brasileira serve como limite inferior para a taxa de mortalidade dos pacientes do modelo, ou seja, os pacientes modelados não podem ter uma taxa de mortalidade inferior à da população geral.

Tabela 27. Mortalidade por estado PND.

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

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

Eventos adversos

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

6.2.9 Parâmetros de utility

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

Os questionários EQ-5D-5 *levels* coletados nos estudos foram mapeados para o EQ-5D-3 *levels* para estimar os valores de *utility* através do algoritmo de Van Hout. (100)

Os valores estimados foram aplicados por estado de saúde ao longo de todo o horizonte de tempo, sem diferença por braço de tratamento. É importante ressaltar que os valores de *utility* tem como teto os valores de *utility* da população geral brasileira, ou seja, pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia não podem ter qualidade de vida superior à da população geral. (101)

A Tabela 28 apresenta os valores de *utility* por estado de saúde.

Tabela 28. Utility por estado PND.

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

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

Perda de utilidade por disautonomia

O uso do instrumento EQ-5D, utilizado no estudo HELIOS-A, pode subestimar o impacto dos sintomas autonômicos na qualidade de vida dos pacientes, em especial, em relação às disfunções relacionadas ao sistema gastrointestinal, devido a suas limitações funcionais. (102) Relatos de pacientes ilustram essa limitação, como por exemplo, o fato dos pacientes relatarem hipotensão, sudorese excessiva e dificuldades com o sono por terem de se levantar diversas vezes durante a noite por conta do movimento intestinal irregular. (102)

Neste contexto, a vutrisirana sódica demonstrou melhora significativa em vários parâmetros associados a disfunções autonômicas, que não puderam ser capturadas adequadamente através do instrumento EQ-5D e pelo estado PND, incluindo o índice de massa corpórea e medidas de ortostasia. (77,102) Assim, o modelo considera a aplicação de valores de *disutility* para pacientes tratados com BSC como forma de capturar o impacto da melhora da disfunção autonômica em pacientes tratados com vutrisirana sódica.

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

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

Estes valores foram retirados do catálogo de valores de *utility* para condições crônicas do Reino Unido e utilizados na submissão da patisirana ao NICE. (102,103)

6.2.10 Parâmetros de custo

Custo de aquisição e administração de vutrisirana sódica

Foram propostos dois cenários de preço com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de abril/2024:

Cenário 1 - Modelo de aquisição no mercado nacional: neste cenário considerou-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG), com incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS. Desta forma, o preço unitário considerado neste cenário foi de R\$ 606.214,77 por seringa preenchida contendo 50 mg/mL x 0,5 mL;

Cenário 2 - Modelo de aquisição por importação direta: neste cenário considerou-se o PMVG sem a incidência de PIS/CONFINS e ICMS. Desta forma, o preço unitário considerado foi de R\$ 431.936,05 por seringa preenchida contendo 50 mg/mL x 0,5 mL.

Em ambos os casos, a empresa se compromete a fornecer um desconto de 49,36% sobre o preço base. Assim, o preço proposto para incorporação, em cada um dos cenários, pode ser visto na Tabela 29.

Tabela 29. Preço proposto para a incorporação.

Cenário	Preço base	Desconto proposto	Preço proposto para a incorporação
Cenário 1	R\$ 606.214,77	49,36%	R\$ 306.987,16
Cenário 2	R\$ 431.936,05	49,36%	R\$ 218.732,42

Fonte: elaboração própria.

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

- 25 mg por injeção subcutânea uma vez a cada 3 meses (trimestral). (16)

A Tabela 30 apresenta o custo por ciclo do modelo (6 meses).

Tabela 30. Custo de tratamento por paciente por ciclo do modelo (custo semestral).

Cenário	Preço proposto para incorporação	Doses por ciclo*	Custo por ciclo*
Cenário 1	R\$ 306.987,16	2	R\$ 613.974,32
Cenário 2	R\$ 218.732,42	2	R\$ 437.464,83

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

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

Custo de manejo da doença por estado PND

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

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

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

- **Medicamentos:** os custos de medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde, em fevereiro/2024, considerando o preço mediano de cada item em um período de 18 meses; (104)
- **Procedimentos diagnósticos:** os custos de procedimentos diagnósticos consideraram os valores de reembolso da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais (SIGTAP), do SUS, considerando a vigência de fevereiro/2024; (105)
- **Procedimentos clínicos ambulatoriais:** os custos de procedimentos diagnósticos consideraram os valores de reembolso da tabela SIGTAP, considerando a vigência de fevereiro/2024; (105)
- **Procedimentos clínicos/cirúrgicos que requerem internação:** os custos foram obtidos através do valor médio de internação, por procedimento, obtido através da plataforma Tabnet, considerando o ano de 2023. (106)

A Tabela 31 apresenta os custos agregados, para o manejo dos pacientes, por estado PND.

Tabela 31. Custo do manejo de pacientes por estado PND (custo semestral).

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

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

Custo com Órteses, Próteses e Materiais Especiais

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

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

A Tabela 32 apresenta os custos agregados com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.

Tabela 32. Custo com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.

Estado PND	Custo aplicado na progressão
PND 0	R\$ 0,00
PND I	R\$ 0,00
PND II	R\$ 175,29
PND IIIa	R\$ 956,39
PND IIIb	R\$ 2.417,42

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

Custo de fim da vida

O custo de fim da vida, no valor de R\$ 4.602,19, foi definido de acordo com o valor médio, no ano de 2023, para o procedimento 03.03.13.002-4 ATENDIMENTO A PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS. (105)

Custos indiretos

Para o cenário alternativo, que considera a perspectiva da sociedade, aplicou-se o custo da perda de produtividade associada a pacientes e cuidadores de pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia que atinge o estado PND IV.

Para o cálculo do custo para a sociedade considerou-se o salário médio mensal da população brasileira, no valor de R\$ 3.118,00, em janeiro de 2024. (107)

Considerou-se que 100% dos pacientes em PND IV (confinados à cadeira de rodas ou cama) seriam incapazes de produzir devido ao impacto da doença em suas vidas. Já para os cuidadores, considerou-se que 29,8% destes teriam sua produtividade comprometida pela necessidade de cuidados a um familiar. (108)

Estes dados resultaram em um custo por ciclo semestral de R\$ 18.708,00 e R\$ 5.567,86 para pacientes e cuidadores, respectivamente.

6.2.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

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

A determinação dos intervalos de variação foi definida da seguinte forma: havendo disponíveis os intervalos de confiança para cada parâmetro, estes foram utilizados. Caso contrário, havendo

o erro padrão disponível, o intervalo foi calculado pela multiplicação do erro padrão por 1,96 (estatística Z para um teste de hipótese bicaudal com nível de significância de 5%). Caso nenhum dos dados esteja disponível, o erro padrão foi calculado assumindo 10% do valor do cenário base e o intervalo foi calculado como previamente descrito.

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

Análise de sensibilidade probabilística

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

6.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 33 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 33. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	<ul style="list-style-type: none">• Intervenção: Vutrisirana• Comparador: BSC
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de Markov
Horizonte temporal	25 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir dos estudos HELIOS-A e APOLLO DB (77,109)

Estimativa dos custos	<p>Preço da vutrisirana sódica: R\$ 306.987,16 (Cenário 1 – compra nacional)/ R\$ 218.732,42 (Cenário 2 – compra por importação); ambos os preços consideram um desconto de 49,36%</p> <p>Manejo da doença (por PND): uso de recursos definido em um painel Delphi. Precificação com base em fontes públicas nacionais</p>
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Elaboração própria. PND: polyneuropathy disability.

6.4 Resultados

6.4.1 Cenário base: Perspectiva do pagador

Cenário 1 - Modelo de aquisição no mercado nacional

O resultado do cenário 1 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 306.987,16 por seringa preenchida de 50 mg/mL x 0,5 mL (PMVG 18% com 49,36% de desconto).

Os resultados estão apresentados na Tabela 34.

Tabela 34. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Vutrisirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 5.095.880	R\$ 66.940	R\$ 5.028.941
AVAQs	3,28	0,07	3,21
AVs	8,63	5,71	2,92
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 1.566.661
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 1.722.549

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

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 1,57 milhão e R\$ 1,72 milhão, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com vutrisirana sódica foi de aproximadamente 3 anos.

Cenário 2 - Modelo de aquisição por importação direta

O resultado do cenário 2 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 218.732,42 por seringa preenchida de 50 mg/mL x 0,5 mL (PMVG sem impostos com 49,36% de desconto).

Os resultados estão apresentados na Tabela 35.

Tabela 35. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Vutrisirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 3.651.420	R\$ 66.940	R\$ 3.584.480
AVAQs	3,28	0,07	3,21
AVs	8,63	5,71	2,92
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 1.116.670
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 1.227.782

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

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 1,12 milhão e R\$ 1,23 milhão, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com vutrisirana sódica foi de aproximadamente 3 anos.

6.4.2 Cenário alternativo: Perspectiva da sociedade

Cenário 1 - Modelo de aquisição no mercado nacional

O resultado do cenário 1 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 306.987,16 por seringa preenchida de 50 mg/mL x 0,5 mL (PMVG 18% com 49,36% de desconto). Também foram considerados os custos com a perda de produtividade de pacientes e cuidadores.

Os resultados estão apresentados na Tabela 36.

Tabela 36. Resultado da análise de custo-efetividade – Perspectiva da sociedade.

Desfechos	Vutrisirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 5.126.392	R\$ 196.891	R\$ 4.929.501
AVAQs	2,82	-0,88	3,70
AVs	8,63	5,71	2,92
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 1.333.124
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 1.688.488

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

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 1,33 milhão e R\$ 1,69 milhão, respectivamente. O ganho em sobrevida ajustada por qualidade se aproxima dos 4 anos para os pacientes tratados com vutrisirana sódica.

Cenário 2 - Modelo de aquisição por importação direta

O resultado do cenário 2 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 218.732,42 por seringa preenchida de 50 mg/mL x 0,5 mL (PMVG sem impostos com 49,36% de desconto). Também foram considerados os custos com a perda de produtividade de pacientes e cuidadores.

Os resultados estão apresentados na Tabela 37.

Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade – Perspectiva da sociedade.

Desfechos	Vutrisirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 3.681.932	R\$ 196.891	R\$ 3.485.041
AVAQs	2,82	-0,88	3,70
AVs	8,63	5,71	2,92
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 942.487
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 1.193.721

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

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 942 mil e R\$ 1,19 milhão, respectivamente. O ganho em sobrevida ajustada por qualidade se aproxima dos 4 anos para os pacientes tratados com vutrisirana sódica.

6.4.3 Análise de sensibilidade determinística

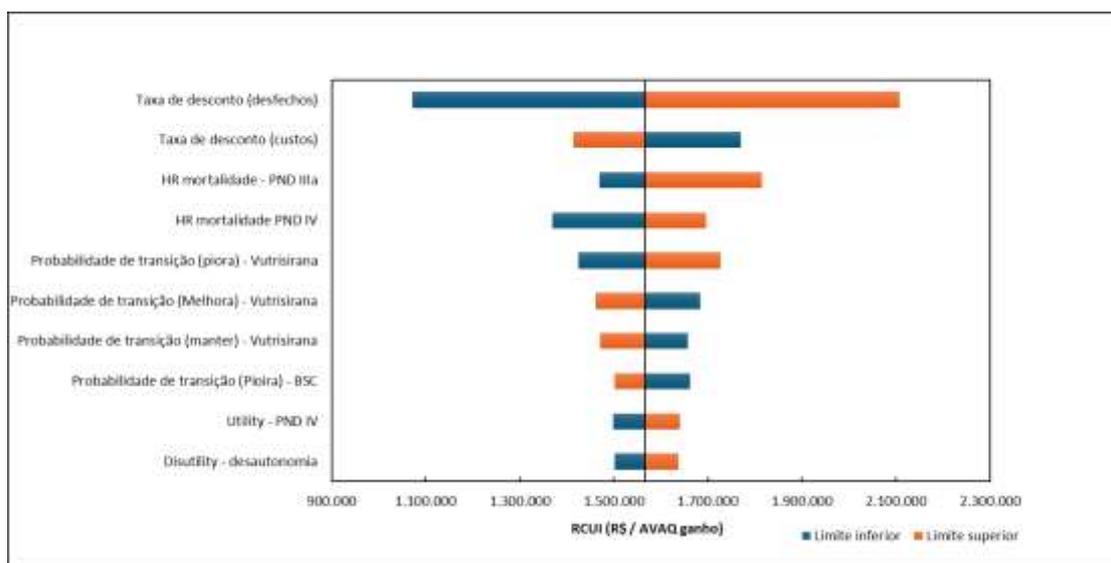
A análise de sensibilidade determinística foi executada para o cenário base da análise, onde se avaliou a perspectiva do pagador.

Os cenários 1 e 2, apresentados abaixo, estão relacionados ao modelo de aquisição do medicamento no mercado público, conforme descrito previamente.

Cenário 1 – Modelo de aquisição no cenário nacional

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 18.

Figura 18. Diagrama de tornado.



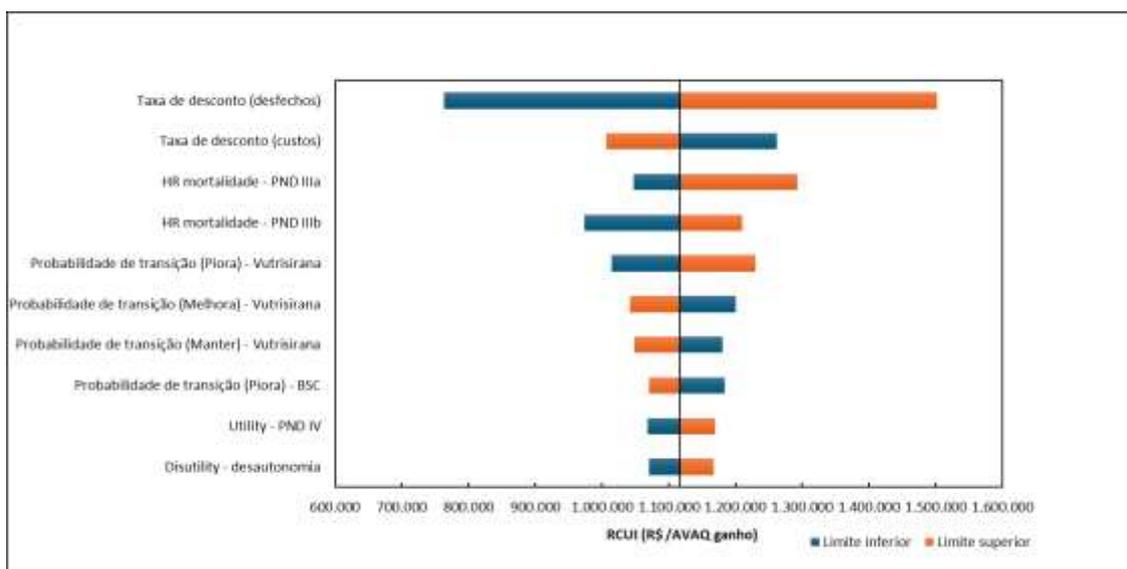
Fonte: Elaboração própria. HR: *hazard ratio*; PND: *polyneuropathy disability*; BSC: melhor cuidado de suporte; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

A taxa de desconto para custos e desfechos foi o parâmetro de maior impacto nos resultados vistos no Cenário 1.

Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 19.

Figura 19. Diagrama de tornado.



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

Assim como no Cenário 1, a taxa de desconto para custos e desfechos foi o parâmetro de maior impacto nos resultados vistos no Cenário 2.

6.4.4 Análise de sensibilidade probabilística

Assim como a análise de sensibilidade determinística, a análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando o cenário base da análise, sob a perspectiva do pagador.

Cenário 1 – Modelo de aquisição no cenário nacional

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 20.

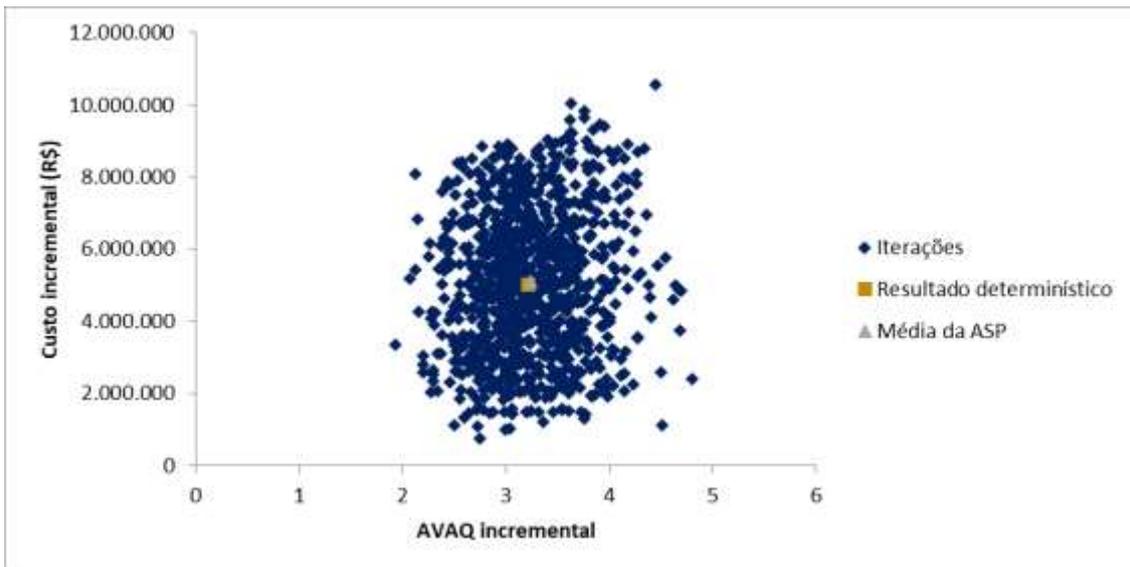
As iterações se localizaram integralmente no quadrante I (100%), representando, assim, um resultado de maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde a vutrisirana sódica apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e

AVAQs. Além disso, demonstram a robustez do modelo econômico uma vez que o resultado calculado probabilisticamente diferiu em menos de 1% do resultado determinístico.

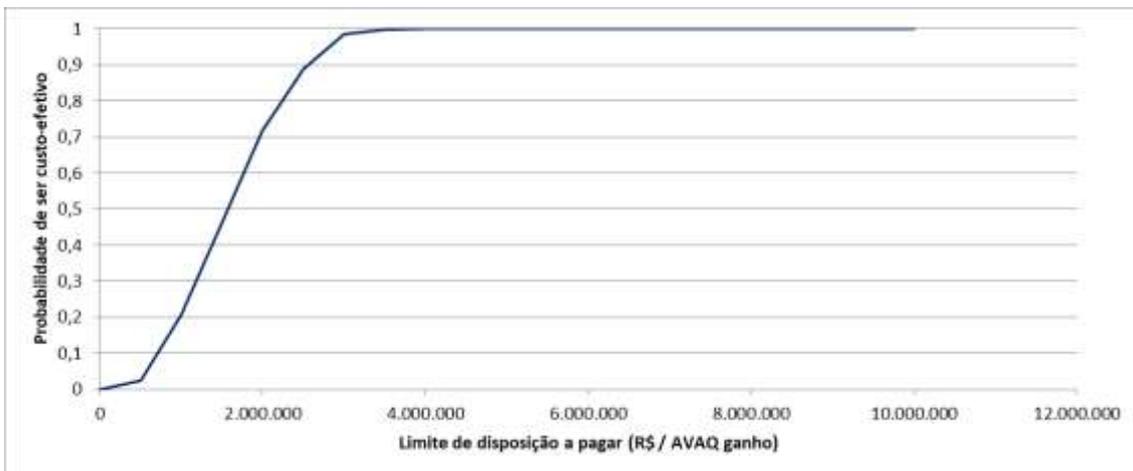
Já a curva de aceitabilidade, da Figura 21, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. Dentro dos limites de custo-efetividade usualmente propostos pela CONITEC, a RCUI não foi considerada custo-efetiva.

Figura 20. Plano de custo-efetividade.



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

Figura 21. Curva de aceitabilidade.



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

Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

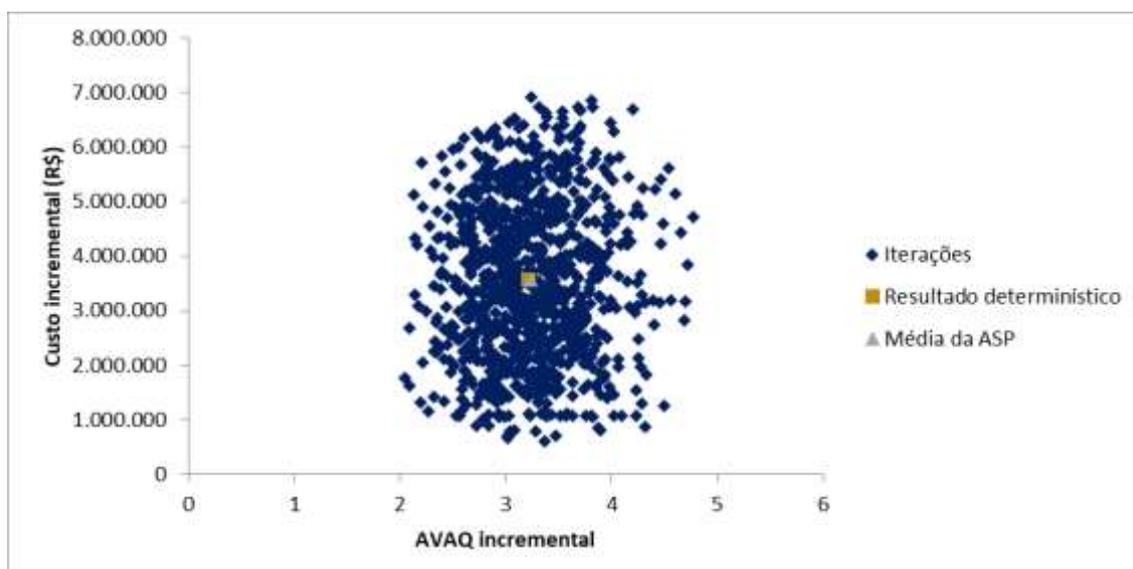
O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 22.

As iterações se localizaram integralmente no quadrante I (100%), representando, assim, um resultado de maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde a vutrisirana sódica apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e AVAQs. Além disso, demonstram a robustez do modelo econômico uma vez que o resultado calculado probabilisticamente diferiu em aproximadamente 1% em relação ao resultado determinístico

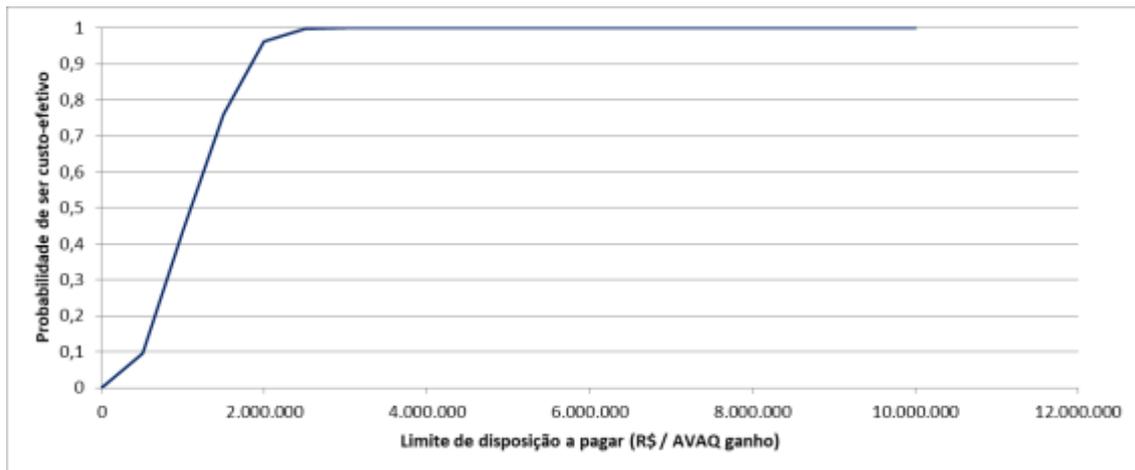
Já a curva de aceitabilidade, da Figura 23, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. Dentro dos limites de custo-efetividade usualmente propostos pela CONITEC, a RCUI não foi considerada custo-efetiva.

Figura 22. Plano de custo-efetividade.



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

Figura 23. Curva de aceitabilidade.



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

7. Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

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

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

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (110)

7.2 Métodos

7.2.1 Perspectiva

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

7.2.2 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi a vutrisirana sódica. O comparador adotado foi o BSC, uma vez que, não existem tratamentos ativos para a população alvo disponíveis no SUS.

7.2.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (110)

7.2.4 Definição de população de interesse

Uma vez que não existem tratamentos medicamentosos incorporados ao SUS para o manejo de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II, não foi possível se estimar a população de interesse por meio do método da demanda aferida. Sendo assim, o método epidemiológico foi utilizado para a definição da população elegível ao tratamento com vutrisirana sódica. Para isso, os seguintes parâmetros foram utilizados:

- **Projeção da população brasileira (2025-2029):** determina a população brasileira, projetada pelo IBGE, para o período de 2025 a 2029; (111)
- **Prevalência da amiloidose hATTR:** a prevalência da amiloidose hATTR (2,33 por 100.000) foi utilizada para determinar, a partir da população brasileira, o número de pacientes atualmente diagnosticados com a doença e que poderiam passar a se tratar com o medicamento a partir do momento de sua incorporação. Esta prevalência foi estimada a partir da publicação de Schmidt *et al.*, 2018, que projetou 5.078 pacientes no país, obtidos a partir da soma de 2 grupos populacionais: pacientes de origem luso-brasileira e portugueses não-luso-brasileiros. (23) A prevalência foi então calculada pela divisão do número de pacientes (5.078) pela população brasileira projetada em 2024 (217.684.462). (111) Cabe ressaltar que esta mesma estimativa de prevalência foi utilizada em outras submissões feitas à CONITEC para pacientes com amiloidose hATTR; (83)
- **Taxa de diagnóstico:** a taxa de diagnóstico de pacientes com amiloidose hATTR foi calculada a partir do número de pacientes incluídos em quatro diferentes estudos que descreveram as características populacionais deste grupo de pacientes: Machado-Costa *et al.*, 2023 (435 pacientes); (112) Waddington-Cruz *et al.*, 2019 (160 pacientes); (24) Sequeira *et al.*, 2022 (88 pacientes) e (7) Fernandes *et al.*, 2022 (57 pacientes). (113) O número de pacientes considerou aqueles que foram diagnosticados e são sintomáticos. A seleção desses estudos se deu com o objetivo de evitar a sobreposição de pacientes. O cálculo da taxa de diagnóstico foi feito através da soma do número de pacientes dos

estudos mencionados dividido pelo número total de pacientes estimados em Schmidt *et al.*, 2018 (5.078), resultando em uma taxa de diagnóstico de 14,6% (740/5.078);

- **Pacientes em estágio II:** a proporção de pacientes em estágio II foi extraída da publicação de Sequeira *et al.*, 2022 (25% dos pacientes diagnosticados com amiloidose amiloidose hATTR; soma dos pacientes em PND IIIa e IIIb). (7) Esta proporção foi utilizada em submissões anteriores à CONITEC para pacientes com amiloidose hATTR em estágio II; (83)
- **Crescimento do número de pacientes diagnosticados:** adotou-se a premissa de que o número de pacientes diagnosticados crescerá 5% ao ano ao longo do período entre 2025 e 2029. Este valor foi testado em análise de cenário.

A Tabela 38 apresenta a projeção da população elegível para o período entre 2025 e 2029.

Tabela 38. Projeção da população elegível (2025-2029).

	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
Pacientes com amiloidose hATTR	5.109	5.139	5.168	5.195	5.221
Diagnosticados	745	749	753	757	761
Em estágio II	186	187	188	189	190
População elegível*	186	195	205	215	226

Fonte: elaboração própria. * Considerando crescimento de 5% ao ano no número de diagnosticados em estágio II.

7.2.5 Participação de mercado

A participação da vutrisirana sódica no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 38% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, e aumenta sua participação gradativamente até atingir 100% da população elegível, no quinto ano (Tabela 39 e Tabela 40). Esta estimativa foi realizada considerando-se que atualmente não existem tratamentos para pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II no SUS. Além disso, o medicamento é administrado por via subcutânea, o que torna mais fácil sua adoção. Neste contexto, acredita-se que a tomada de

mercado aconteceria de forma rápida e, ao final do período de 5 anos após a incorporação do medicamento, 100% da população elegível já estaria em uso do medicamento.

Por tratar-se de um cenário baseado em premissas, participações de mercado maiores e menores do que a proposta no cenário base foram avaliadas em análise de cenários.

Tabela 39. Participação de mercado estimada – Cenário base.

	2025	2026	2027	2028	2029
Vutrisirana	38%	50%	65%	73%	100%
BSC	62%	50%	35%	27%	0%

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

Tabela 40. Número de pacientes em tratamento com as diferentes alternativas de tratamento.

	2025	2026	2027	2028	2029
Vutrisirana	71	98	133	157	226
BSC	115	98	72	58	0

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

7.2.6 Custos

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-efetividade, sem desconto a valor presente. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 6.2.10.

A Tabela 41 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador para o Cenário 1, onde há a aquisição do medicamento no mercado nacional. Já a Tabela 42 apresenta os custos, ano a ano, no Cenário 2, onde a aquisição do medicamento é feita por importação direta.

Vale lembrar que, para ambos os cenários, a curva de descontinuação do tratamento com vutrisirana sódica foi utilizada. Desta forma, os pacientes não permanecem continuamente em

tratamento com o medicamento, mas vão gradualmente o deixando, conforme a curva modelada na Seção 6.2.8 – Tempo em tratamento.

Tabela 41. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 1.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vutrisirana	R\$ 1.216.132	R\$ 1.144.761	R\$ 994.745	R\$ 773.381	R\$ 543.760
BSC	R\$ 10.577	R\$ 10.483	R\$ 9.913	R\$ 9.061	R\$ 8.058

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

Tabela 42. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 2.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vutrisirana	R\$ 868.843	R\$ 817.952	R\$ 710.993	R\$ 553.180	R\$ 389.469
BSC	R\$ 10.577	R\$ 10.483	R\$ 9.913	R\$ 9.061	R\$ 8.058

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

7.2.7 Análise de sensibilidade

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

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- **Participação de mercado:** foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (Tabela 43);
- **Prevalência:** considerando o limite inferior definido por Schmidt *et al.*, 2018 (623; 0,29 por 100 mil habitantes); (23)
- **Taxa de diagnóstico:** variação de $\pm 20\%$ (11,7% e 17,5%);
- **Aumento da taxa de diagnóstico:** variando entre 0% e 10%;

- **Perspectiva da sociedade:** foram avaliados os cenários 1 e 2 (aquisição de vutrisirana sódica no mercado nacional e por importação direta, respectivamente) considerando a inclusão dos custos indiretos.

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

Tabela 43. Cenários de participação de mercado da vutrisirana sódica no SUS.

	2025	2026	2027	2028	2029
Menor participação	30%	40%	50%	60%	70%
Maior participação	50%	75%	90%	95%	100%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 44 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 44. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção: Vutrisirana • Comparador: BSC
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de aquisição e administração do medicamento, os custos relacionados ao manejo da doença e fim da vida
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte

7.4 Resultados

7.4.1 Cenário 1 – Modelo de aquisição no mercado nacional

A Tabela 45 apresenta o impacto orçamentário da incorporação da vutrisirana sódica conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 45. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	87.242.885	114.822.492	145.351.404	151.989.532	206.046.182	705.452.495
Referência	1.968.894	2.049.726	2.046.210	1.989.902	1.902.753	9.957.485
Incremental	85.273.991	112.772.766	143.305.194	149.999.630	204.143.429	695.495.010

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no Cenário 1, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 85 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 204 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 695 milhões.

7.4.2 Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

A Tabela 46 apresenta o impacto orçamentário da incorporação da vutrisirana sódica conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 46. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	62.677.695	82.332.315	104.072.004	108.794.860	147.307.163	505.184.038
Referência	1.968.894	2.049.726	2.046.210	1.989.902	1.902.753	9.957.485

Incremental	60.708.801	80.282.589	102.025.794	106.804.959	145.404.410	495.226.553
--------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário 2, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 61 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 145 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 495 milhões.

7.4.3 Análise de cenários

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

A Tabela 47 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado, considerando o Cenário 1, de preço, onde há a aquisição do medicamento no mercado nacional. Já a Tabela 48 apresenta a mesma análise, porém, considerando o Cenário 2, onde há a aquisição do medicamento por importação direta.

Tabela 47. Cenário 1: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 43)	528.512.926	850.735.318
Prevalência (0,29 por 100 mil)	85.327.568	-
Taxa de diagnóstico (11,7%-17,5%)	556.396.008	834.594.012
Crescimento do número de diagnosticados (0%-10%)	607.073.640	794.363.607
Perspectiva da sociedade	683.153.023	

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 48. Cenário 2: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 43)	376.308.600	606.209.995
Prevalência (0,29 por 100 mil)	60.757.413	-
Taxa de diagnóstico (11,7%-17,5%)	396.181.242	594.271.863
Crescimento do número de diagnosticados (0%-10%)	432.280.221	565.610.072
Perspectiva da sociedade		482.884.566

Fonte: Elaboração própria.

No Cenário 1, considerando os diferentes cenários propostos, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ 85 milhões e R\$ 851 milhões acumulados em 5 anos. Já para o Cenário 2, esta variação foi de R\$ 61 milhões até 606 milhões.

8. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida para avaliar a eficácia e segurança de AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. Foram incluídas cinco publicações, das quais quatro reportaram a análise primária e análises adicionais do estudo HELIOS-A e uma reportou uma comparação indireta. (77–81)

No estudo HELIOS-A, que comparou o uso de vutrisirana sódica ao placebo externo em seus desfechos principais, o uso de vutrisirana sódica levou a resultados significativamente superiores em nove e 18 meses frente ao comparador para mNIS+7, Norfolk QOL-DN, teste de caminhada de dez metros, IMC modificado e R-ODS. Tais resultados indicam que o uso de vutrisirana sódica é capaz de levar a melhora significativa no comprometimento da neuropatia, na QVRS, na incapacidade, no *status* nutricional e na velocidade da marcha frente ao placebo externo em nove e 18 meses. Adicionalmente, a melhora da neuropatia e da QVRS em relação aos valores de *baseline* observada em aproximadamente metade dos pacientes do estudo HELIOS-A demonstram a capacidade da vutrisirana sódica em reverter manifestações da doença. Destaca-se que a superioridade de vutrisirana sódica frente ao placebo externo também foi observada nos subgrupos com PAF em estágio I e em estágios II/III, o que indica que tais grupos apresentam resultados similares para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN em nove e em 18 meses. (77)

Em análises adicionais de QVRS e função física, o uso de vutrisirana sódica apresentou melhores resultados que o placebo externo para QVRS e para *status* de performance. (78) Quando os desfechos cardíacos exploratórios foram avaliados, também houve evidência sobre o potencial benefício de vutrisirana sódica frente ao placebo externo para esse tipo de desfecho tanto na população MITT quanto no subgrupo de pacientes com acometimento cardíaco no *baseline*. (80) Na análise por subgrupo de gravidade da neuropatia, frente ao placebo externo, vutrisirana sódica apresentou melhores resultados para todos os níveis de gravidade e em todos os desfechos avaliados. (81)

Em termos de segurança, vutrisirana sódica foi bem tolerado e perfil aceitável e consistente com a doença, sendo dispneia (comum), artralgia (muito comum), dor nas extremidades (muito comum) e reação do local de injeção (comum) as reações adversas relatadas para o tratamento listadas em bula. (77,80)

A avaliação econômica, conduzida sob a perspectiva do SUS, baseou-se em um modelo de Markov, parametrizado com dados de eficácia e qualidade de vida provenientes dos estudos HELIOS-A e APOLLO DB. Já os custos foram baseados em dados públicos, que consideram a perspectiva do SUS. O modelo considerou um horizonte temporal de 25 anos, resultando em uma RCUI de R\$ 1,57 milhão e R\$ 1,12 milhão para o cenário em que o medicamento é adquirido no mercado nacional e por importação direta, respectivamente. É importante ressaltar que a amiloidose hATTR é uma doença progressiva e debilitante, que afeta diretamente pacientes, família e cuidadores. Este impacto pode ser percebido quando se observam os resultados do modelo sob a perspectiva da sociedade, onde se apresenta uma RCUI aproximadamente 20% inferior a aquela vista no Cenário Base (sob a perspectiva do pagador). Desta forma, o impacto econômico da doença vai além do sistema de saúde, mas afeta, também, a sociedade como um todo. Além disso, a amiloidose hATTR em estágio II é uma doença atualmente sem tratamento no SUS. Desta forma, pacientes nesta fase permanecem em desalento, sem perspectiva de vida, o que poderia ser modificado com a incorporação de uma medicação que aumenta em aproximadamente 3 anos a sobrevida do paciente com qualidade de vida. Do ponto de vista orçamentário, a incorporação ao SUS da vutrisirana sódica com um desconto de 49,36% sobre o PMVG traria um impacto incremental, acumulado em 5 anos, que varia entre R\$ 695 milhões e R\$ 495 milhões, de acordo com o cenário de aquisição do medicamento, seja ela no mercado nacional ou por importação direta, respectivamente.

Destaca-se que vutrisirana sódica é uma terapia que já foi avaliada e recebeu recomendação de incorporação por agências internacionais de ATS do Canadá (2024) como um todo e da província de Québec no mesmo ano, da Escócia (2023), do Reino Unido (2023) e da Suécia (2023). (65–69)

Justificativa semelhança braço controle externo

O desenho do estudo HELIOS-A (77) foi definido em acordo com a agência europeia e incorporou diversas medidas de forma a minimizar as diferenças no *baseline* entre as populações do HELIOS-A (77) e do estudo APOLLO (82) e seus possíveis impactos em termos de viés na comparação entre vutrisirana sódica e o placebo externo. Destaca-se que os dois estudos apresentaram critérios de inclusão/exclusão e centros de estudo bastante semelhantes e desfechos idênticos.

Além da similaridade entre o braço vutrisirana sódica do estudo HELIOS-A (77) e o comparador externo do APOLLO, é importante lembrar que a história natural da amiloidose hATTR vem sendo estudada e caracterizada em diferentes ECRs e também estudos observacionais. Assim,

notamos que as taxas de progressão da doença entre pacientes recebendo placebo ou BSC são similares, apesar de serem estudos conduzidos em momentos diferentes, em pacientes de locais diferentes e com características diferentes. (56,77,82,114)

Estudo aberto

O estudo HELIOS-A (77) considerou também o tratamento com patisirana, que apresenta administração por via intravenosa e requer o uso de pré-medicação. Assim, para o estudo HELIOS-A (77) não foi considerado apropriado submeter os pacientes ao impacto e riscos de administração intravenosa frequente do placebo, além dos pré-medicamentos, que seria necessário para o cegamento. Destaca-se ainda que o HELIOS-A (77) inclui uma variedade de medidas para minimizar os potenciais vieses que podem surgir do desenho aberto, como por exemplo:

- Duas avaliações independentes do mNIS+7, realizada em dias separados;
- A exigência de que o time do centro de estudo que realizou as avaliações dos componentes mNIS+7 não faça referência a quaisquer avaliações anteriores do paciente, para minimizar o potencial de conhecimento de resultados anteriores;
- Avaliação central de controle de qualidade dos resultados do mNIS+7 no *Mayo Peripheral Nerve Research Laboratory* por time certificado e qualificado, que não teve acesso ao tratamento dos pacientes.
- Exigência de que os questionários Norfolk QOL-DN fossem preenchidos pelos próprios pacientes sem qualquer assistência, para minimizar o potencial do time do estudo influenciar a interpretação e as respostas aos itens do questionário.

Nesse cenário, conclui-se que AMVUTTRA® (vutrisirana sódica) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II no contexto do SUS.

Destaca-se ainda que no contexto do SUS, vutrisirana sódica apresenta-se como uma terapia de fácil manejo, com armazenagem em geladeira (2°C a 8 °C) ou em temperatura ambiente (até 30°C), com apresentação em seringa preenchida, administração por via subcutânea e com apenas quatro aplicações anuais, sem necessidades de uso de pré-tratamento ou monitoramento hematológico. (16)

9. Referências bibliográficas

1. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(6):733–48.
2. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid.* 2007;14(3):179–83.
3. Simões M V., Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia E de B, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):561–98.
4. Hazenberg BPC. Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 May;39(2):323–45.
5. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(3):194–202.
6. Eisele YS, Monteiro C, Fearn C, Encalada SE, Wiseman RL, Powers ET, et al. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Nov;14(11):759–80.
7. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, Azevedo FR de, Sayegh RSR, Pedrosa RC, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022 Mar;80(3):262–9.
8. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21:5–9.
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
10. Gertz M. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *Am J Manag Care.* 2017;23(Suppl. 7):S107–12.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *DOU.* 2018;155(196 seção 1):63.
12. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, et al. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(1):7–18.
13. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges. *Liver Transplant.* 2015 Mar;21(3):282–92.
14. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Feb;Volume 16:109–23.
15. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 22 DE JUNHO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. *DOU.* 2017;154(119 seção 1):44.

16. Amvuttra[®] (vutrisirana) [Bula]. Aparecida de Goiânia, GO: Specialty Pharma Goias LTDA; 2024.
17. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(10):1491–521.
18. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5(4):288–300.
19. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jun 1;93(6):668–78.
20. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M-L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl.1):103–4.
21. Machado-Costa M, Covalleski AP, Moreira C, Marrone C, Rodrigues C, Galvão M de L, et al. P 129 - HEREDITARY TRANSTHYRETIN RELATED AMYLOIDOSIS: A DISEASE HIDDEN IN MISCIGENATION IN A CONTINENTAL COUNTRY. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28(S4):S61--62.
22. Wisniewski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al. The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br J Haematol*. 2019;186(6):829–36.
23. 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 and Nerve*. 2018;57(5):829–37.
24. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(2):96–100.
25. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
26. Waddington-Cruz M, Pinto MV, Foguel D. Geographic distribution of ATTR cases from CEPARM across the Brazilian territory and their clinical aspects, demographics, ethnical and family background. *Amyloid*. 2019 Mar;26(sup1):53–4.
27. Rede Nacional de Doenças Raras. Inquérito Epidemiológico [Internet]. 2024. Available from: <https://apps.raras.org.br:8502/>
28. Silva T de O, Darze ES, Ritt LEF, Almeida ALC, Ximenes A. Amiloidose por Transtirretina (ATTR) – Papel da Multimodalidade no Diagnóstico Definitivo. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4 suppl 1):8–12.
29. Hou X, Aguilar M-I, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. *FEBS J*. 2007 Apr;274(7):1637–50.
30. Hanna M. Novel Drugs Targeting Transthyretin Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2014 Mar;11(1):50–7.
31. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036–43.

32. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625–38.
33. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec;14(1):34.
34. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013 Feb 1;34(7):520–8.
35. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–9.
36. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: A single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123–31.
37. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virost P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;106(10):528–40.
38. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431–6.
39. Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin Cardiac Amyloidoses in Older North Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):765–74.
40. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: Analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):152–8.
41. Castaño A, Drachman B, Judge D, Maurer M. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Hear Fail Rev*. 2015;20(2):163–78.
42. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012 Nov;98(21):1546–54.
43. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. Mosby, Inc.; 2012 Aug;164(2):222–228.e1.
44. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235(5):479–85.
45. Pinto MV, França MC, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG de, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Mar 14;81(3):308–21.
46. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European

- consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl. 1):S14–26.
47. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenne GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88–98.
 48. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. Springer Healthcare; 2018;7(2):349–64.
 49. Yarlas A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle and Nerve*. 2019;60(2):169–75.
 50. Cruz LN, Fleck MP de A, Oliveira MR, Camey SA, Hoffmann JF, Bagattini ÂM, et al. Health-related quality of life in Brazil: normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. *Cien Saude Colet*. 2013 Jul;18(7):1911–21.
 51. Rede Nacional de Doenças Raras. Jornada Assistencial de Valor da Rede Nacional de Doenças Raras [Internet]. 2024. Available from: https://tpvalue.shinyapps.io/jav_raras/
 52. Inês M, Coelho T, Conceição I, Landeiro F, de Carvalho M, Costa J. Societal costs and burden of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Amyloid*. Taylor & Francis; 2019;0(0):1–8.
 53. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017 Dec 11;17(1):181.
 54. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP Neuropathy and Emerging Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Mar;14(3):435.
 55. Adams D, Labeyrie C, Antonini T, Cauquil C, Rousseau A, Slama M. Amiloidose hereditária por transtirretina - Polineuropatia - AFCA [Internet]. Marseille, FR: Association Française Contre l’Amylose; 2020. Available from: <https://amylose.asso.fr/amyloses/amylose-ttr/lamylose-hereditaire-a-transthyretine/polyneuropathie-amyloide-hereditaire-hattr-pn/>
 56. Coelho T, Maia LF, Da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785–92.
 57. Verma B, Patel P. Tafamidis [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32929754>
 58. Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022 Jul 3;29(3):143–55.
 59. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: AMVUTTRA [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351409350202111/?substancia=33441>

60. European Medicines Agency (EMA). Amvuttra : EPAR - Product Information. Amsterdam, NH: EMA; 2023. p. 31.
61. U.S. Food and Drug Administration (FDA). AMVUTTRA (vutrisiran) injection, for subcutaneous use. Silver Spring, MD: FDA; 2023. p. 11.
62. Swissmedic. Amvuttra®, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Vutrisiran) [Internet]. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/amvuttra-injls-g-fertigspritze-vutrisiran.html>
63. Health Canada. Product information - AMVUTTRA [Internet]. 2023. Available from: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition>
64. Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Public Assessment Report National Procedure Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe (vutrisiran sodium) PLGB 50597 / 0006. Vol. 2022. p. 16.
65. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra). Can J Heal Technol. 2024;4(2):1–26.
66. The Scottish Medicines Consortium - SMC. Medicines advice - vutrisiran (Amvuttra) [Internet]. Glasgow, GB: SMC; 2023. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vutrisiran-amvuttra-abb-smc2596/>
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis - TA868 [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2023. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/chapter/1-Recommendations>
68. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS – Quebec). EXTRACT NOTICE TO THE MINISTER - AMVUTTRA (POLYNEUROPATHIE ATTRH) [Internet]. Québec, QC: INESSS; 2024. Available from: <https://www.inesss.qc.ca/en/themes/medicaments/drug-products-undergoing-evaluation-and-evaluated/extract-notice-to-the-minister/amvuttra-polyneuropathie-atrrh-6867.html>
69. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Amvuttra ingår i högkostnadsskyddet med begränsning [Internet]. 2023. Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-10-20-amvuttra-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>
70. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
71. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;j4008.
72. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
73. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013. p. 4.

74. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
75. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
76. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
77. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023;30(1):18–26.
78. Obici L, Ajroud-Driss S, Lin KP, Berk JL, Gillmore JD, Kale P, et al. Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. *Neurol Ther*. 2023;12(5):1759–75.
79. 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*. Taylor & Francis; 2023;24(10):1205–14.
80. Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceição I, et al. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Eur J Heart Fail*. 2024 Feb 6;26(2):397–410.
81. Luigetti M, Quan D, Berk JL, Conceição I, Misumi Y, Chao C-C, et al. Impact of Baseline Neuropathy Severity on Vutrisiran Treatment Response in the Phase 3 HELIOS-A Study. *Neurol Ther*. 2024 Mar 21;
82. Adams D, Gonzalez-Duarte, A O’Riordan W, Yang C, Yamashita T, Kristen A, et al. Patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy: results from the phase 3 APOLLO study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(Suppl 1):165.
83. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 144.
84. Posadzki P, Bajpai R. Is a new approach for rating the quality evidence of effect estimates derived from matched-adjusted indirect comparisons (MAIC) needed? Oral presentation: 2023 Cochrane Colloquium. London: Cochrane; 2023.
85. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 72.
86. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente- recorrente altamente ativa. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 54.

87. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico e Tratamento das Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018. 28 p.
88. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
89. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. United States; 2022 Jan;25(1):10–31.
90. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight*. 2019;4(12):e126526.
91. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018. 43 p.
92. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675–82.
93. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH-J, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid*. 2020 Jul 2;27(3):153–62.
94. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021 Apr 3;28(2):91–9.
95. Russo M, Gentile L, Di Stefano V, Di Bella G, Minutoli F, Toscano A, et al. Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area. *Brain Sci*. 2021 Apr 27;11(5):545.
96. Alnylam Germany GmbH. Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022.
97. Caldwell D. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. A Briggs, M Sculpher, K Claxton. *Int J Epidemiol*. 2007 Apr;36(2):476–7.
98. Gonzalez-Duarte A, Adams D, O’Riordan W, Yang C-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. Poster session present at: 16th International Symposium on Amyloidosis (ISA). 2018 Mar 26-29; Kumamoto, Japan;
99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de->

mortalidade.html?=&t=resultados

100. 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 Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* United States; 2012;15(5):708–15.
101. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* 2021 Dec 10;19(1):162.
102. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/chapter/1-Recommendations>
103. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak.* 2011 Nov 21;31(6):800–4.
104. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2024. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
105. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
106. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET: Procedimentos hospitalares do SUS - Por local de residência - Brasil [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qruf.def>
107. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão (Brasil). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). PNAD Contínua - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9173-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios-continua-trimestral.html>
108. National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice). Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA. Manchester, UK: NICE; 2015.
109. 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.* 2018;379(1):11–21.
110. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
111. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2018: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=22367&t=resultados>
112. PNS Abstracts 2023. *J Peripher Nerv Syst.* 2023 Oct 9;28(S4).
113. Fernandes F, Alencar AC de, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, et al. Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(2):422–32.
114. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama.* 2013;310(24):2658–67.

115. Burger HU, Gerlinger C, Harbron C, Koch A, Posch M, Rochon J, et al. The use of external controls: To what extent can it currently be recommended? *Pharm Stat.* 2021 Nov 27;20(6):1002–16.
116. Shilling R, Karsten V, Silliman N, Chen J, Li W, Vest J. STUDY DESIGN AND RATIONALE OF HELIOS-B: A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH ATTR AMYLOIDOSIS WITH CARDIOMYOPATHY. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar;75(11):3579.
117. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>
118. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia.* 1999. p. 143–50.

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

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

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

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

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatavir + voxilaprevir para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 e 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAA), com inibidor de N5SA, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.054522/2022-76, 0030574767.

A SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.046, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sofosbuvir + velpatavir + voxilaprevir para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica, sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), infectados por vírus com genótipos 1 e 6, previamente tratados com antivirais de ação direta (DAA), com inibidor de N5SA, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.046/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

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

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

CONSULTA PÚBLICA Nº 106, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2022

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, no uso das atribuições que lhe conferem os Incisos II e IV do art. 10º da Lei nº 9.961 de 28 de janeiro de 2000 e art. 25 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.321, de 05 de janeiro de 2000, deliberou, por ocasião da 581ª Reunião Ordinária de Diretoria Colegiada realizada em 30 de novembro de 2022, a realização da seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberta Consulta Pública com prazo de 20 (vinte) dias, do dia 02 de dezembro de 2022 a 21 de dezembro de 2022, para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução Normativa que atualiza o RUI de Procedimentos e Eventos em Saúde, que estabelece a cobertura assistencial obrigatória e ser gerado nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e reajustes adaptados conforme previsto no artigo 35 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, às atividades de atenção à saúde; e altera a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021.

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

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

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

PAULO ROBERTO REBELO FILHO

DECISÃO DE 30 DE NOVEMBRO DE 2022

A Diretoria Colegiada da AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS, no uso de suas atribuições legais, e tendo em vista o disposto no Inciso VI do artigo 10 da Lei nº 9.961, de 28 de janeiro de 2000, em deliberação através da 581ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada - DC Ordinária, realizada em 30 de novembro de 2022, votou pelo deferimento do pedido de parcelamento de débito - Ressarcimento ao SUS, nos seguintes processos administrativos:

Processo ANS n.º	Nome da Operadora	Registro ANS	Natureza do Débito	Valor do Débito (R\$)
33910.033672/2022-46	Casa de Assistência dos Servidores do Estado do Mato Grosso do Sul	413534	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 29793625	941.705,67 (pagável em parcelas de R\$ 15.696,09)
33910.033695/2022-52	Unimed de Fortaleza Sociedade Cooperativa Médica Ltda	317544	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 29996841	609.524,30 (pagável em parcelas de R\$ 11.156,74)
33910.032410/2022-20	Ayrescar - Associação de Socorros Mútuos	344800	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 28602758	587.892,04 (Indeferimento)
33910.038600/2022-16	Instituto Curitiba de Saúde	419010	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 30177323	781.522,57 (pagável em parcelas de R\$ 13.022,04)
33910.033172/2022-70	Grupo Hospitalar do Rio de Janeiro Ltda	309222	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 29857106	3.042.514,62 (pagável em parcelas de R\$ 51.306,56)
33910.036721/2022-68	Humana Paraná S.A.	348280	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 30201529	697.071,34 (pagável em parcelas de R\$ 11.617,86)
33910.038117/2022-76	Unimed Franca - Sociedade Cooperativa de Serviços Médicos e Hospitalares	354703	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 29791472	535.038,37 (pagável em parcelas de R\$ 8.937,31)
33910.038077/2022-62	Associação de Beneficência e Filantropia São Cristóvão	314218	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 30096719	513.771,60 (pagável em parcelas de R\$ 8.562,88)
33910.038219/2022-18	Humana Assistência Médica Ltda	357511	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 29905701	885.507,61 (pagável em parcelas de R\$ 14.893,15)
33910.038102/2022-00	Casa de Assistência dos Servidores do Estado do Mato Grosso do Sul	413534	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 29912696	1.598.011,27 (pagável em parcelas de R\$ 26.643,52)
33910.038495/2022-50	Memorial Saúde Ltda.	373010	Parcelamento de Débito - Ressarcimento ao SUS - RPD nº 30525982	696.511,58 (pagável em parcelas de R\$ 11.609,19)

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

PAULO ROBERTO VANDERLEI REBELO FILHO
Diretor - Presidente

DECISÃO DE 30 DE NOVEMBRO DE 2022

A Diretoria Colegiada da AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS, no uso de suas atribuições legais, e tendo em vista o disposto no Inciso VI do artigo 10 da Lei nº 9.961, de 28 de janeiro de 2000 em deliberação através da 581ª Reunião de Diretoria Colegiada - DC Ordinária, realizada em 30 de novembro de 2022, aprovou o voto reator nos seguintes processos administrativos:

Processo ANS n.º	Nome da Operadora	Relator	Decisão
33910.000625/2022-01	Unimed Porto Alegre - Cooperativa Médica Ltda.	DIFIS	Pelo conhecimento e não provimento do recurso, mantendo a decisão da primeira instância.

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

PAULO ROBERTO VANDERLEI REBELO FILHO
Diretor - Presidente

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

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

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os arts. 25, III e IV, alínea a, do art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 102, VI, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 505, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 23 de novembro de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

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

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

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

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

(*) (N. da CODOU) republicada por ter saído no DOU de 19/12/2022, Seção 1, página 120, com incorreção.

PAULO ROBERTO VANDERLEI REBELO FILHO
Diretor - Presidente

2ª DIRETORIA
GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS

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

O Gerente-Geral de Medicamentos, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 100, alínea a, do art. 203, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 505, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

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

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

NÉLIO CESAR DE AQUINO

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA. 31731807000128
VUTTERIANA SÓDICA
AMVUTTRA 25515-409350/2021-11 12/2032
11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO 3829621/21-7
1.9061.0004.001-6 34 Meses
50 MG/ML SOL INJ SC CT SER PRECIS VD TRANS X 0,5 ML

Este documento pode ser acessado no endereço eletrônico:
http://www.ans.gov.br/portal/consultas_publicas, pelo código 25022212022027

217

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.202-2 de 14/04/2002,
que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

124

CONFIDENCIAL

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

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

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

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

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

NÉLIO CEZAR DE AQUINO

ANEXO

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

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

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (72), que, conforme apresentado na Figura 24, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

No ECR HELIOS-A (77,78,80,81), o risco de viés global foi considerado alto em todos os desfechos avaliados. Dentre os motivos para o risco de viés está o fato de se tratar de um estudo aberto, em que o conhecimento das intervenções pode ter influenciado na mensuração dos desfechos ou ter levado a desvio das intervenções pretendidas. Além disso, utilizou-se um comparador externo, o placebo do estudo APOLLO (82), que apesar de apresentar critérios de seleção similares, trata-se de um estudo duplo cego. Assim, não se pode garantir que ambos os braços receberam a mesma conduta. De fato, o uso de controle externo, mesmo oriundo de ECRs pode levar a vieses importantes como o viés regional (pela inclusão de pacientes de diferentes regiões) e viés de calendário (pacientes em estudos prévios podem ter sido tratados de forma diferente dos atuais), por exemplo. (115)

Figura 24. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.



Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (72) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Shilling <i>et al.</i>	2020	(116)	Protocolo de estudo

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Certainty assessment					Outras considerações	Certainty
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
mNIS+7 (comprometimento neurológico)								
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
Norfol QOL-DN (QVRS)								
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
Velocidade da marcha								
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
IMC modificado (status nutricional)								
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
R-ODS (incapacidade)								
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
Segurança								
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	

Fonte: elaboração própria. mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfol QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: índice de massa corporal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

CONFIDENCIAL

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

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

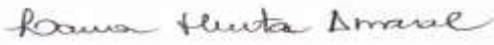
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

14 de maio de 2024



Assinatura

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que	Sim <input type="checkbox"/>

possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
---	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.

- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

14 de maio de 2024

Ariane Lopes André

Assinatura

Nome: Ariane Lopes André	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim <input type="checkbox"/>

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

14 de maio de 2024

Lucas de Vasconcelos Fahham

Assinatura

Nome: Lucas de Vasconcelos Fahham	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização	Sim <input type="checkbox"/>

141

CONFIDENCIAL

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

que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

14 de maio de 2024



Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

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

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 8. MICROCASTING

Recursos para infusão (subcutâneo)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Serviços profissionais (consulta enfermagem)	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	SIGTAP 02/2024	03.01.01.004-8
Serviços profissionais (infusão)	100%	1	R\$ 0,63	R\$ 0,63	SIGTAP 02/2024	03.01.10.001-2
Aglha descartável	100%	1	R\$ 0,16	R\$ 0,16	BPS	BR0279678
Compressa de gaze estéril	100%	1	R\$ 0,60	R\$ 0,60	Revista SIMPRO	-
Luvas de procedimento (par)	100%	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO	-
Luva descartável 7,5	100%	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO	-
Seringa descartável 20 ml	100%	1	R\$ 1,44	R\$ 1,44	Revista SIMPRO	-
Esparrapado 10 x 4,5 (cm) - 100 cm	100%	1	R\$ 0,93	R\$ 0,93	Revista SIMPRO	-
Álcool 70, 1 litro	100%	0	R\$ 3,22	R\$ 0,32	BPS	BR0269941
Total				R\$ 11,59		

ANEXO 9. PADRÃO DE USO DE RECURSOS – PAINEL DELPHI

Componente de custo	Unit cost			Source	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Procedimentos									
Nutrição parenteral	30,00	1	91,3	SIGTAP - 03.09.01.007-1 - NUTRIÇÃO PARENTERAL EM ADULTO	0%	0%	0%	2%	1%
Nutrólogo (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1,157142857	1,6	2	2,2	-6,9
Colostomia (procedimento)	2900,12	N/A	0,5	TABNET - 04.07.02.010-1 - COLOSTOMIA	0%	0%	1%	1%	1%
Distúrcio da bexiga									
Componente de custo									
Procedimentos									
Cateterismo (procedimento)	8,82	N/A	0,5	SIGTAP - 02.11.00.002-6 - CATETERISMO DE URETRA	5%	2%	4%	9%	77%
Cateterismo suprapúblico (procedimento)	80,47	N/A	0,5	SIGTAP - 04.09.01.010-3 - COLOCAÇÃO PERCUTÂNEA DE CATETER	0%	2%	2%	4%	0%
Componente de custo									
Medicamentos									
Antibióticos para ITU recorrentes (100 mg 4 vezes por dia)	1,44	400	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	1%	11%	17%	18%	17%
Antibióticos profiláticos para prevenção de ITU (100 mg/dia)	0,36	100	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	1%	8%	10%	12%	9%
Coxibutina (2,5 mg 3 vezes por dia ou 5 mg 4 vezes por dia)	2,29	13,75	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	2%	9%	14%	16%	19%
Tolterodina (2 mg 2 vezes ao dia)	0,60	4	182,6	Estimation based on list price (50% discount)	2%	4%	9%	9%	20%
Componente de custo									
Problemas oculares									
Vitrectomia	415,38	N/A	0,5	TABNET - 0405030134 VITRECTOMIA ANTERIOR	1%	5%	0%	0%	4%
Oftalmologista (consulta)	10,00	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,75	1	1	1	0,8
Filosecopia/HCL	13,90	N/A	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	0%	0%	0%	0%	0%
Dobras									
Componente de custo									
Medicamentos									
Citalopram	0,11	20	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	10%	7%	8%	10%	28%
Sertralina	0,50	100	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	9%	7%	8%	10%	22%
EPO (4000 IU a cada 2 semanas)	20,05	4000	13,0	BPS - Banco de preços em saúde	0%	0%	0%	3%	0%
Wagra (50 mg antes da atividade sexual)	0,30	50	182,6	BPS - Banco de preços em saúde	2%	8%	6%	7%	1%
Componente de custo									
Procedimentos									
Carugo de joelho (procedimento)	4785,67	N/A	0,5	TABNET - 0408050063 ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO	4%	3%	0%	0%	0%
Acessante social (visita)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,40	1,00	1,50	1,50	2,00
Psicólogo (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,714	0,525	1,033	1,033	1,533
Orentista (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1,400	1,250	1,333	1,333	1,400
Médico especialista (consulta)	10,00	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	1,857	2,417	2,667	3,000	4,286
Hospitalização (por dia)	100,70	N/A	0,5	TABNET - 0303130024 ATENDIMENTO A PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS	2,286	1,000	2,000	1,000	11,143
Urologista (consulta)	10,00	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,400	0,820	1,100	2,200	3,500
Acupuntura	4,13	N/A	0,5	SIGTAP - 03.09.05.002-2 - SESSÃO DE ACUPUNTURA COM INSERÇÃO DE AGULHAS	1,500	1,500	1,500	0,500	0,001
Componente de custo									
Cuidados primários									
Médico (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	2,429	3,467	3,467	3,660	5,671
Fisioterapeuta (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,600	1,360	2,360	2,200	0,570
Terapia ocupacional (consulta)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,100	0,750	1,800	2,000	5,000
Enfermeira (visita)	6,30	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,970	0,750	2,500	5,500	34,920
Reabilitação (consulta)	17,55	N/A	0,5	TABNET - 03.01.07.010-5 - ATENDIMENTO/ACOMPANHAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA	1,100	0,000	0,667	3,333	1,830
Componente de custo									
Homecare									
Assistência domiciliar (hora)	0,76	N/A	0,5	SIGTAP - 03.01.05.003-1 - ASSISTÊNCIA DOMICILIAR POR EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	0,00	0,00	110,67	258,33	516,00
Internação domiciliar (hora)	30,35	N/A	0,5	TABNET - 03.01.05.007-4 - INTERNAÇÃO DOMICILIAR	0,00	0,00	0,00	0,00	15,00

ANEXO 10. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parâmetro	Base	Limite inferior	Limite superior	Distribuição	Referência
Taxa de desconto - desfechos	5,00%	0,00%	10,00%	-	Diretrizes metodológicas
Taxa de desconto - custos	5,00%	0,00%	10,00%	-	Diretrizes metodológicas
Idade inicial	57,90	57,25	60,40	-	IC
Proporção de homens	64,6%	52,0%	77,3%	-	IC
Distribuição inicial - PND IIIa	60,5%	48,7%	72,4%	Dirichlet	IC
Distribuição inicial - PND IIIb	39,5%	31,7%	47,2%	Dirichlet	IC
Mortalidade - HR PND 0-I vs. Pop. geral	1,00	1,00	1,20	Gamma	IC
Mortalidade - HR PND II vs. PND 0-I	1,57	1,00	5,34	Gamma	IC
Mortalidade - HR PND IIIa vs. PND 0-I	2,82	1,00	9,07	Gamma	IC
Mortalidade - HR PND IIIb vs. PND 0-I	3,08	1,00	10,03	Gamma	IC
Mortalidade - HR PND IV vs. PND 0-I	13,26	3,57	49,20	Gamma	IC
Probabilidade de transição - Melhora ((vutrisirana sódica)	11,3%	9,1%	13,5%	Dirichlet	IC
Probabilidade de transição - Sem alteração (vutrisirana sódica)	71,3%	57,3%	85,3%	Dirichlet	IC
Probabilidade de transição - Piora (vutrisirana sódica)	17,4%	14,0%	20,8%	Dirichlet	IC
Probabilidade de transição – Melhora (BSC)	0,0%	0,0%	0,0%		
Probabilidade de transição – Sem alteração (BSC)	41,8%	33,6%	50,0%		
Probabilidade de transição – Piora (BSC)	58,2%	46,8%	69,6%		
Utility - PND 0	0,836	0,720	0,951	Normal	IC
Utility - PND I	0,728	0,710	0,745	Normal	IC
Utility - PND II	0,589	0,568	0,610	Normal	IC
Utility - PND IIIa	0,471	0,444	0,498	Normal	IC
Utility - PND IIIb	0,294	0,262	0,325	Normal	IC

Utility - PND IV	-0,015	-0,073	0,043	Normal	IC
Disutility - Disautonomia PND II	-0,073	-0,087	-0,058	Gamma	IC
Disutility - Disautonomia PND IIIa-IV	-0,124	-0,149	-0,100	Gamma	IC
Administração subcutânea	11,59	9,32	13,86	Gamma	IC
Custo PND 0 - por ciclo	-	-	-	Gamma	-
Custo PND I - por ciclo	1.204,00	968,02	1.439,98	Gamma	IC
Custo PND II - por ciclo	2.881,33	2.316,59	3.446,07	Gamma	IC
Custo PND IIIa - por ciclo	3.640,51	2.926,97	4.354,05	Gamma	IC
Custo PND IIIb - por ciclo	3.920,48	3.152,06	4.688,89	Gamma	IC
Custo PND V - por ciclo	5.699,66	4.582,52	6.816,79	Gamma	IC
Custo OPMEs (mobilidade) - PND I	-	-	-	Gamma	-
Custo OPMEs (mobilidade) - PND II	175,29	140,93	209,65	Gamma	IC
Custo OPMEs (mobilidade) - PND IIIa	956,39	768,94	1.143,84	Gamma	IC
Custo OPMEs (mobilidade) - PND IIIb	2.417,42	1.943,61	2.891,24	Gamma	IC
Custo OPMEs (mobilidade) - PND IV	7.267,98	5.843,46	8.692,50	Gamma	IC
Custo de fim da vida	4.602,19	3.700,16	5.504,22	Gamma	IC

CONFIDENCIAL

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