



Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº

Vutrisirana

no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II

2024 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –

CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Análise crítica

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

DGITS/ SECTICS /MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estágios da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, tratamentos no SUS e potencial utilização da inotersena | 12 |
| Figura 2. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até meses nove e 18 para mNIS+7. | 23 |
| Figura 3. Variação da média dos níveis de TTR em relação ao placebo até 84 semanas. | 23 |
| Figura 4. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até meses nove e 18 para Norfolk QOL-DN | 24 |
| Figura 5. Média do escore total Norfolk QOL-DN no baseline e em 18 meses de acordo com o escore PND | 26 |
| Figura 6. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para EQ-VAS. | 26 |
| Figura 7. População mITT, variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos. | 28 |
| Figura 8. Subpopulação cardíaca, variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos. | 29 |
| Figura 9. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade | 30 |
| Figura 10. Média de Norfolk QOL-DN por subgrupo de gravidade. | 30 |
| Figura 11. Avaliação do risco de viés do estudo HELIOS-A(15) seguindo os critérios do RoB 2.0..... | 32 |
| Figura 12. Representação esquemática do modelo | 37 |
| Figura 13. Equação de Briggs | 39 |
| Figura 14. Diagrama de tornado, cenário 1 | 47 |
| Figura 15. Diagrama de tornado, cenário 2. | 47 |
| Figura 16. Plano de custo-efetividade, cenário 1. | 48 |
| Figura 17. Curva de aceitabilidade, cenário 1. | 49 |
| Figura 18. Plano de custo-efetividade, cenário 2. | 50 |
| Figura 19. Curva de aceitabilidade, cenário 2. | 50 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 2. Características demográficas e clínicas (modificado do estudo de Adams e cols, 2023 (15)) | 22 |
| Tabela 3. Análise de subgrupo de acordo com estágio PAF para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN. | 24 |
| Tabela 4. Desfechos de segurança. | 25 |
| Tabela 5. Parâmetros demográficos, estudo HELIOS-A..... | 37 |
| Tabela 6. Proporção de pacientes tratados com vutrisirana sódica e placebo, que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND, dados do mês 18..... | 38 |
| Tabela 7. Matriz de transição entre estados PND – Vutrisirana para dados dos 18 meses. | 38 |
| Tabela 8. Matriz de transição entre estados PND – Vutrisirana ajustados para 6 meses. | 39 |

| | |
|--|----|
| Tabela 9. Matriz de transição entre estados PND – BSC ajustados para 6 meses | 39 |
| Tabela 10. Mortalidade por estado PND. | 41 |
| Tabela 11. Utility por estado PND | 42 |
| Tabela 12. Preço proposto para a incorporação. | 43 |
| Tabela 13. Custo de tratamento por paciente | 44 |
| Tabela 14. Custo do manejo de pacientes por estado PND (custo semestral). | 44 |
| Tabela 15. Custo com materiais de auxílio à locomoção por estado PND..... | 45 |
| Tabela 16. Resultado da análise de custo-efetividade, cenário 1. | 46 |
| Tabela 17. Resultado da análise de custo-efetividade, cenário 2. | 46 |
| Tabela 18. Projeção da população elegível (2025-2029)..... | 54 |
| Tabela 19. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 1. | 55 |
| Tabela 20. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 2. | 55 |
| Tabela 21. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$). | 56 |
| Tabela 22. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$). | 56 |
| Tabela 23. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos. | 56 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia..... | 16 |
| Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia..... | 17 |
| Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante..... | 19 |
| Quadro 4. Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante..... | 20 |
| Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE)..... | 34 |
| Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. | 36 |
| Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia..... | 60 |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1. APRESENTAÇÃO..... | 8 |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE..... | 8 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO..... | 9 |
| 4. CONTEXTO..... | 11 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos..... | 11 |
| 4.2 Avaliação da progressão da doença..... | 13 |
| 4.3 Tratamento recomendado..... | 14 |
| 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA..... | 16 |
| 5.1. Preço proposto para a tecnologia..... | 17 |
| 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS..... | 19 |
| 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante..... | 19 |
| 6.2. Avaliação crítica das evidências..... | 20 |
| 6.3. Evidência clínica..... | 21 |
| 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS..... | 36 |
| 7.1. Avaliação econômica..... | 36 |
| 7.2. Análise de impacto orçamentário..... | 54 |
| 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS..... | 59 |
| 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO..... | 60 |
| 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 61 |
| 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE..... | 64 |
| 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 65 |
| 13. CONSULTA PÚBLICA..... | 66 |
| 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 66 |
| 15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC..... | 67 |
| 16. REFERÊNCIAS..... | 68 |
| ANEXO 1..... | 72 |

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas no mês de maio de 2024, pela Anylam Farmacêutica do Brasil, sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vutrisirana sódica (Amvuttra®) para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) em estágio 2, no Sistema Único de Saúde (SUS), visando avaliar sua incorporação de uso no SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

Relatório preliminar

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vutrisirana sódica

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

Demandante: Alnylam Farmacêutica do Brasil.

Contexto: A amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) é um distúrbio sistêmico caracterizado pela deposição extracelular de fibrilas amiloides e compostas por TTR, que é uma proteína de transporte plasmático de tiroxina e vitamina A produzida predominantemente pelo fígado. A hATTR é uma doença multissistêmica rara, progressiva, hereditária e altamente incapacitante. hATTR é uma doença multissintomática que se caracteriza, clinicamente, pela neuropatia periférica (sensorial e motora), neuropatia autonômica, e pode apresentar comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia, nefropatia ou deposição ocular. A incorporação do vutrisirana como opção de tratamento está sendo solicitada pela primeira vez, mas outras tecnologias, como o inotersena já foi discutida inicialmente em julho de 2022 e, em março de 2023, e decidiu-se pela não incorporação da tecnologia Inotersena. É notório, após diversas discussões que há necessidades não atendidas em pacientes com hATTR no país, principalmente para a doença em estágio II. Neste sentido, a solicitação de incorporação de tecnologias que tenham eficácia e sejam economicamente sustentáveis ao SUS se faz muito relevante.

Pergunta: Vutrisirana é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) em estágio 2?

Evidências científicas: Foram incluídos quatro estudos, um ensaio clínico de fase III, não randomizado, aberto controlado por placebo (HELIOS-A) por um período de 18 meses, e três estudos exploratórios com estratificação de desfechos secundários. O estudo HELIOS-A teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com vutrisirana sódica em pacientes com PAF- TTR em estágio 1 ou 2 na presença ou ausência de cardiomiopatia. O estudo HELIOS-A é um ensaio clínico que usou um grupo placebo externo, que torna o resultado com alto risco de viés, no entanto, este grupo placebo advém de um ensaio clínico randomizado (APOLO) de alta qualidade que teve como comparador um dos braços ativos do estudo HELIOS-A. Para o desfecho mNIS+7, a diferença na alteração média dos mínimos quadrados da linha de base para o mês 18, a diferença foi estatisticamente significativa, -28,55 pontos (IC 95%, -34 a -23,10; $P < 0,01$) e na escala Norfolk QOL-DN a diferença foi de -21 pontos (IC 95%, -27,1 a -14,9; $P < 0,01$) quando comparado com o grupo placebo. Eventos adversos foram frequentes em ambos os grupos. Além dos desfechos primários, foi observado que os níveis reduzidos de TTR foram mantidos no grupo vutrisirana sódica foram melhores em todas análises em comparação ao placebo, como para velocidade de marcha, qualidade de vida e função. Desta forma, dado a magnitude do efeito e do contexto que envolve o grupo placebo, o grau de certeza da evidência foi considerado moderada.

Avaliação econômica: Na análise de custo-efetividade e custo-utilidade foi utilizado um modelo com 6 estados transicionais do tipo cadeias de Markov para simular múltiplos estados de saúde dos pacientes em estágio PND I, II, IIIa, IIIb, IV e morte, para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com PAF-TTR. Vutrisirana resultou em ganhos em AV ganhos e AVAQ com custos incrementais de R\$ 1.722.549 e R\$ 1.566.661, respectivamente, em um horizonte temporal *lifetime* de no máximo 25 anos de seguimento. O ponto de maior incerteza da modelagem está relacionado aos dados utilizados no modelo, dados não identificados na referência citada, e, em relação aos pressupostos assumidos, como retorno ou não entre os estados do modelo, e as probabilidades mantidas entre os estados. Desta forma, os valores obtidos nos resultados podem ser substancialmente diferentes dos apresentados pelo demandante e necessita que o demandante justifique os pontos críticos do modelo.

Avaliação de impacto orçamentário: Para a análise de impacto orçamentário (AIO), foi considerando um horizonte temporal de cinco anos, com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a incorporação de uso do vutrisirana com o tratamento dos pacientes com estágio 2 da doença, entre os anos de 2025 e 2029. Devido à falta de dados de demanda aferida, sobre prevalência da PAF-TTR no Brasil, a população elegível ao tratamento com vutrisirana foi determinada pelo método epidemiológico e alguns pressupostos. Os pressupostos utilizados não podem ser considerados válidos, e estimativas de dados utilizados carregam fragilidade em relação a

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

qualidade e seletividade dos dados. Desta forma, nova simulação com cenário mais conservador foi realizado pela Conitec. Assim, o impacto orçamentário incremental ficou substancialmente maior, 65%, do que o estimado no primeiro ano pelo demandante, aproximadamente R\$ 141,4 milhões e no acumulado em 5 anos houve um aumento de 75%, com um incremento de aproximadamente de R\$ 871,2 milhões.

Experiência internacional: A agência de avaliação de tecnologias inglesa, o NICE, recomendou o uso da vutrisirana sódica para o tratamento da PAF-TTR, A Canada's Drug Agency (CDA – antiga CADTH) recomendou o uso da vutrisirana sódica para o tratamento da PAF-TTR. Na Escócia, o SMC, recomendou o uso da vutrisirana sódica para o tratamento da PAF-TTR.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi detectada uma tecnologia potencial para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia. A eplontersena é um modulador da transtirretina (inibidor do gene TTR) com registro para a indicação no FDA em dezembro de 2023. Cabe destacar que a aprovação da tecnologia pela agência regulatória americana não é restrita para o estágio II da doença. No NICE a tecnologia possui um relatório em desenvolvimento para avaliar a eficácia clínica e o custo-efetividade do medicamento para o tratamento da amiloidose hereditária por transtirretina.

Considerações finais: A evidência mostra benefício da vutrisirana sódica em relação ao grupo placebo, para melhora do quadro clínico e da qualidade de vida, mas devido aos aspectos metodológicos a magnitude do efeito é incerta. A avaliação econômica deve ter alguns pontos esclarecidos e justificados (probabilidade de transição). Análise do impacto orçamentário foi subestimada pelo demandante e nova simulação foi realizada com aumento de 65 a 75%.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 54/2024 esteve aberta durante o período de 19 a 29 de julho do mesmo ano e recebeu 10 inscrições. No relato, o participante mencionou que foi diagnosticado com PAF estágio 1 em maio de 2018. Recorreu ao tafamidis por três anos e avançou para o estágio 2 da doença. Nesse período, passou a apresentar constipação, diarreia, formigamento nos pés, dificuldade de mobilidade dos membros superiores e já recorria ao uso de bengala para locomoção. Assim, substituiu o medicamento pelo patisirana, que conseguiu regredir a doença para estágio 1 e apresentou ganho na qualidade de vida. No entanto, a infusão do medicamento ocorria a cada 21 dias, com duração de duas horas e necessidade do uso prévio de medicamentos que lhe causavam eventos adversos. Desse modo, desde novembro de 2023, utiliza o vutrisirana, que manteve o controle da doença. Avalia que o medicamento apresenta as seguintes vantagens: injeção subcutânea realizada a cada três meses; não apresenta problemas relacionados à pré-medicação; em decorrência do maior intervalo de tempo, conseguiu gerenciar melhor a entrega do medicamento pela seguradora de saúde; e alcançou maior estabilidade emocional.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário, presentes na 134ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de outubro de 2024, após discussão da metodologia das evidências, entenderam que há benefício da vutrisirana sódica em relação ao grupo placebo para melhora do quadro clínico e da qualidade de vida. No entanto, a magnitude de efeito é incerta e frente aos valores de custo-efetividade elevados, com uso de dados sem transparência e análise do impacto orçamentário incerta, deliberaram, por decisão unânime, que o tema fosse encaminhado à consulta pública com parecer desfavorável à incorporação ao SUS da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio 2.

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A amiloidose sistêmica é causada pelo envelhecimento de proteínas, por deposição extracelular de amiloide levando à disfunção orgânica. A resistência ao catabolismo resulta em um acúmulo progressivo de amiloide tecidual(1). A amiloidose por transtirretina (TTR) é um distúrbio sistêmico caracterizado pela deposição extracelular de fibrilas amiloides e compostas por TTR, que é uma proteína de transporte plasmático de tiroxina e vitamina A produzida predominantemente pelo fígado. A amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) com polineuropatia, também conhecida como polineuropatia amiloidose familiar associada a transtirretina (PAF-TTR), em estágio II é uma doença multissistêmica rara, progressiva, hereditária e altamente incapacitante(2).

A PAF-TTR é um distúrbio autossômico dominante e até o momento mais de 100 mutações de TTR diferentes foram identificadas em todo o mundo, essas mutações desestabilizam a proteína TTR. Os fenótipos PAF-TTR diferem de acordo com o tipo de mutação TTR, região geográfica e outros fatores ainda não identificados. A presença de pacientes com PAF relacionada à TTR é confirmada em mais de 30 países(2,3).

PAF-TTR é uma doença multissintomática que pode apresentar neuropatia periférica (sensorial e motora), neuropatia autonômica, comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia, nefropatia ou deposição ocular(3). As manifestações clínicas da amiloidose sistêmica são determinadas principalmente pela proteína precursora e pelos órgãos envolvidos. No entanto, há considerável sobreposição clínica entre todos os tipos de amiloidose(1). Estimativas de prevalência em todo o mundo indicam que aproximadamente 1 pessoa a cada 100.000 habitantes é diagnosticada com amiloidose familiar relacionada à transtirretina, embora se acredite que esta doença seja significativamente subdiagnosticada(3–5). Um estudo de revisão sistemática(6), identificou estudos epidemiológicos, publicados entre 2005 e 2015, identificou mais de 5.000 pessoas afetadas pela amiloidose hATTR com polineuropatia no Brasil. O estudo(7) que levantou dados do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) registrou, entre 1991 e 2017, 237 casos de hATTR (131 homens), com 92,4% dos casos com a mutação Val30Met. Trata-se de uma doença progressiva e fatal devido a problemas de desnutrição e caquexia, insuficiência renal, doença cardíaca e até mesmo morte súbita. Os sintomas se iniciam com idade aproximada de 30 anos e a expectativa de vida varia de 3 a 15 anos após o diagnóstico.

PAF-TTR é classificada de acordo com a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário; são descritos em três estágios(4):

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

- Estágio 1 – pacientes apresentam distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo, a capacidade de deambulação encontra-se preservada, manifestam dificuldade para deambulação, porém, sem a necessidade de bengala. Apresentam sintomas leves e limitados à membros inferiores.
- Estágio 2 – pacientes apresentam dificuldade de deambulação sendo necessário o auxílio de bengala ou muleta para locomoção. Apresentam sintomas moderados e deterioração neuropática adicional.
- Estágio 3 – Pacientes graves que apresentam fraqueza generalizada e confinados à cadeira de rodas ou acamados.

Figura 1. Estágios da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, tratamentos no SUS e potencial utilização da inotersena



Fonte: Ilustração retirada do dossiê do demandante

Além do estágio da doença, o consenso brasileiro de 2023 também classifica os pacientes em um escore de disfunção, Polyneuropathy Disability Score (PND) modificado. A tabela abaixo faz um paralelo entre o estágio e o PND.

| Estágio | 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. |

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

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

Embora a amiloidose TTR seja considerada principalmente uma doença neurológica, o espectro clínico varia amplamente, desde envolvimento neurológico quase exclusivo até uma apresentação estritamente cardiológica em casos esporádicos. A amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, o tecido valvar e as artérias coronárias.

Na suspeita de polineuropatia, o exame neurológico deve ser realizado em busca de sinais de neuropatia axonal sensorio-motora dependente do comprimento, que afeta a temperatura e a detecção de dor nos pés. O paciente deve ser submetido a um exame neurológico completo, que pode incluir testes eletromiográficos como resposta simpática da pele (SSR), testes sensoriais quantitativos, respiração profunda da frequência cardíaca e outros testes autonômicos, definidos a partir da apresentação de sinais físicos. A avaliação cardíaca deve incluir eletrocardiograma, ecocardiograma, dosagem de BNP/troponina e, em casos selecionados, ressonância magnética cardíaca, cintilografia com traçadores ósseos e holter. Para confirmação da amiloidose, a demonstração de depósitos de amiloide por meio de biópsia tecidual é essencial(3).

4.2 Avaliação da progressão da doença

A quantificação eficaz da carga da doença amiloidose hereditária é um desafio, pois não há testes que capturem a extensão dos sintomas. Mesmo com a avaliação dos sinais e sintomas da doença, a natureza multissistêmica da doença é composta por uma variedade de distúrbios que afetam diferentes tipos de fibras nervosas e abrangem muitos aspectos da qualidade de vida(8). A avaliação da doença é realizada por meio de ferramentas como o *Neuropathy Impairment Score* (NIS), que avalia a força muscular, a sensibilidade e os reflexos do paciente, e o *Quality of Life–Diabetic Neuropathy Norfolk* (QOL-DN), que avalia a qualidade de vida. Essas escalas clínicas, apesar de serem bastante utilizadas, fornecem apenas um indicador genérico do estado geral da doença(9,10).

O NIS é amplamente utilizado por meio do exame clínico de membros inferiores, membros superiores e nervos cranianos, embora essa ferramenta não inclua escores de condução nervosa, que são fundamentais para avaliar a neuropatia axonal que progride durante o curso da doença. Além disso, o NIS não aborda adequadamente a perda sensorial sobre o corpo, que é uma característica da doença(8,10). A avaliação com o NIS consiste em um dos principais desfechos para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose. A escala NIS compreende escores de fraqueza muscular, diminuição dos reflexos de estiramento muscular e anormalidades de modalidades sensoriais de perda de sensação nos dedos. A pontuação da escala pode variar entre 0 e 244 pontos - uma diminuição na

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

pontuação NIS indica uma melhora na doença e uma alteração a mais de dois pontos é definida como a alteração clínica significativa mínima detectável(11,12).

O NIS e seus subescores e testes neurofisiológicos modificados+7 (mNIS+7) detectam, caracterizam e dimensionam adequadamente as anormalidades da polineuropatia e sua gravidade.(11) O mNIS+7 fornece uma medida geral dos sinais de polineuropatia e anormalidades do teste neurofisiológico na amiloidose hereditária; é uma avaliação funcional validada e seus componentes são bem definidos. O mNIS+7 compreende avaliações de sinais de polineuropatia (24 itens de fraqueza, cinco de diminuição do reflexo de estiramento muscular; oito de perda de sensação e sete testes neurofisiológicos de pressão ao toque, dor, calor e frequência cardíaca durante a respiração profunda). A pontuação da escala pode variar entre 0 e 346,3 pontos(10,11,13).

A escala Norfolk QOL-DN é um instrumento para avaliar a qualidade de vida na polineuropatia diabética e é composta por 46 itens, relacionados a: avaliação de fibras nervosas, duração dos sintomas, complicações relacionadas e problemas físicos que interferem em atividades rotineiras do paciente e um indicador do impacto da gravidade da doença na qualidade de vida em pacientes com polineuropatia amiloide familiar por transtirretina. A pontuação da escala pode variar entre 0 e 136 pontos(12,13).

Além das escalas de avaliação, os pacientes portadores PAF-TTR devem realizar periodicamente exames como ecocardiograma, monitoramento por Holter, teste oftalmológico, medição do índice de massa corporal modificado (mBMI), avaliação eletrofisiológica e exames laboratoriais que incluem a medição de parâmetros cardíacos e renais(3).

4.3 Tratamento recomendado

O diagnóstico de amiloidose associada à TTR é confirmado por testes genéticos e biópsia, o paciente é avaliado e pode ser recomendado ou não para a realização de transplante de fígado, pois este é o órgão fonte da proteína amiloidogênica mutada. A remoção do órgão tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais e espera-se redução do ritmo de progressão da doença (3,4). Por não se tratar de uma medida curativa, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio 1) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas(4). Devido ao fígado não ser a única fonte de amiloidose, a progressão da doença não é totalmente controlada e os eventos adversos relacionados ao transplante de fígado tornam a indicação restrita. Além disso, a indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem estar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

A elucidação dos mecanismos que contribuem para o dobramento incorreto da TTR e a formação de fibrilas identificaram a estabilização do TTR-tetrâmero como um momento crucial, o que leva ao desenvolvimento de várias novas terapias farmacológicas para pacientes com PAF-TTR. Agentes estabilizadores de TTR podem ser prescritos em um estágio

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

inicial da doença antes da realização do transplante de fígado ou, potencialmente, atrasando a necessidade do transplante.

Nos últimos anos, o tafamidis meglumina, um medicamento que diminui o depósito de amiloide, o qual é um agente modificador da doença que estabiliza cineticamente a TTR, limita a dissociação do tetrâmero TTR nativo em monômeros, uma etapa crítica na geração de fibrilas, inibindo a formação de fibrilas amiloides TTR(3,14). Em 2017, essa tecnologia foi incorporada ao Sistema Único de Saúde tratamento (SUS) para tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar sintomática em estágio inicial (estágio 1) e não submetidos a transplante hepático(5). No entanto, os pacientes em estágio 2 da doença, caracterizada pela necessidade de suporte na deambulação, o tratamento da doença apresenta necessidade de tratamento mais eficaz, pois não há opção medicamentosa aprovada para este estágio da doença.

Relatório preliminar

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Vutrisirana sódica (AMVUTTRA®) 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.

O mecanismo de ação ocorre através de um processo natural chamado RNA de interferência (RNAi), o vutrisirana sódica causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, o que leva à redução dos níveis séricos de TTR, resultando em conseqüente redução no processo de formação de depósitos amiloides nos tecidos.

O vutrisirana é de administração subcutânea, necessita de 4 aplicações por 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

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.

| | |
|---|---|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | 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 2oC a 30oC, sem congelar |
| Posologia | A dose recomendada de vutrisirana sódica é de 25 mg uma vez a cada três meses, administrado por via subcutânea |
| Detentor do registro | SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA |
| Fabricantes | Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG |
| Indicação aprovada na Anvisa | Tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) em adultos |
| Indicação proposta pelo demandante | Pacientes portadores de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) em adultos em estágio 2. |
| 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. |

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

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

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

5.1. Preço proposto para a tecnologia

Foram propostos dois cenários de preço com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de abril/2024, e foi revisada em 03/09/2024 com manutenção do preço:

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.

Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), e o preço praticado pelo Departamento de Logística em Saúde e inseridas no banco de preços em saúde (BPS) estão apresentados no Quadro 2. Em ambos os casos, a empresa se compromete a fornecer um desconto de 49,36% sobre o preço base.

Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.

| Apresentação | Preço proposto (Desconto de 49,36%) | PMVG | Preço praticado em compras públicas* |
|---|---|--------------------------------|---|
| Vutrisirana 50 mg/ml sol inj sc ct ser preenc vd trans x 0,5 ml | Cenário 1 | Cenário 1 (PMVG 18%) | Cenário 1 (PMVG 18%) |
| | R\$ 306.987,16 (R\$ 1.227.948,64/ano/paciente) | R\$ 606.214,77 | Não forma identificadas compras no BPS |
| | Cenário 2 | Cenário 2 (Sem imposto) | Não forma identificadas compras no BPS |
| | R\$ 218.732,42 (R\$ 874.929,68/ano/paciente) | R\$ 431.936,05 | |

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

Preço de uma seringa. Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 03/09/2024. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

*Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses (preço de uma seringa) conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 20/09/2024. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

Relatório preliminar

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela Alnylam Farmacêutica do Brasil, sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do vutrisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR) em estágio 2, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se no quadro 3, abaixo.

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

Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II |
| Intervenção (tecnologia) | vutrisirana sódica |
| Comparação | Sem restrição de comparador |
| Desfechos (Outcomes) | Eficácia (incapacidade, comprometimento neurológico, velocidade da marcha, <i>status</i> nutricional), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde |
| Desenho do estudo | Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados |

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e por meio de estratégias de busca realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane library e Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), realizadas até abril de 2024, Quadro 4.

Desta forma, o demandante selecionou cinco estudos, são apresentadas na Tabela 1. Além disso, o demandante realizou busca e buscas complementares que 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.

Quadro 4. Estratégias de busca completas.

| |
|---|
| MEDLINE (via PubMed) |
| ("vutrisiran" OR "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "aln ttrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran sodium") |

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

| Embase |
|---|
| 'vutrisiran'/exp OR 'aln 65492' OR 'aln ttrsc02' OR 'aln65492' OR 'alntrtrsc02' OR 'amvuttra' OR 'sodium vutrisiran' OR 'votrisiran' OR 'vutrisiran' OR 'vutrisiran sodium' |
| Cochrane library |
| #1 "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alntrtrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran" OR "vutrisiran sodium" |
| LILACS |
| ("vutrisiran" OR "Amvuttra" OR "vutisirana") |

Fonte: Dossiê do demandante

6.2. Avaliação crítica das evidências

Mediante avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante foi considerado adequado o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, bases de dados pesquisadas, com exceção dos critérios de elegibilidade dos estudos levantados pelo demandante.

Mesmo considerando a busca adequada, considerou-se relevante a realização de nova busca por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, visto que a busca foi realizada no mês de julho de 2024. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO como demonstrado no Quadro 1 e a busca foi realizada nas bases Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library, LILACS e no portal ClinicalTrials.gov. A estratégia de busca utilizada pela Conitec foi semelhante ao do demandante. Nenhum estudo adicional foi identificado além das citadas pelo demandante.

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e aos critérios de elegibilidade. No dossiê do demandante observa-se que dentre as cinco referências selecionadas, há um ensaio clínico(15), três estudos(16–18) que reportaram resultados adicionais do mesmo estudo e mais uma revisão sistemática com comparação indireta(19) entre vutrisirana e tafamidis.

Quadro 5. Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante.

| Estudos incluídos pelo demandante | AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC | |
|-----------------------------------|--|--|
| | Incluídos | Excluídos - Motivos |
| Adams e cols., 2023(15) | X | |
| Obici e cols., 2023(16) | X | |
| Garcia-Pavia e cols., 2024(17) | X | |
| Luigetti e cols., 2024(18) | X | |
| Merkel e cols., 2023(19) | | O estudo é uma comparação indireta de vutrisirana vs tafamidis em uma população global de PAF. |

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

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pela SE/Conitec, percebe-se que menos estudos foram incluídos em comparação ao demandante, foram incluídos apenas quatro estudos em ensaio clínico(15), três estudos de análise de extensão. Esta discrepância ocorreu em função dos critérios de elegibilidade dos estudos estabelecidos pela SE/Conitec. Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada para responder à pergunta de pesquisa deste relatório, sobre eficácia e segurança do vutrisirana no tratamento de pacientes com PAF-TTR quando comparados a cuidados usuais.

6.3. Evidência clínica

Adams e cols., 2023 – estudo pivotal (HELIOS-A)(15)

Estudo de ensaio clínico randomizado fase III, aberto, que comparou o vutrisirana vs patisirana e nos resultados usou um grupo placebo externo que veio de outro ensaio clínico APOLLO (Patisirana vs placebo)(20). Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 58 anos, com diagnóstico de hATTR 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(20) foi utilizado como comparador externo para controle do desfecho primário e da maioria dos desfechos secundários e exploratórios.

Ambos os estudos, HELIOS-A e o APOLLO apresentaram desfechos e critérios de elegibilidade similares, mas é importante salientar que a comparação entre o vutrisirana e o grupo placebo não é uma comparação sob grupos randomizados no mesmo estudo, mas são randomizados dentro de cada estudo, que por um lado coloca um viés no processo de randomização e ao mesmo tempo não carrega o viés de seleção por completo por terem sido aleatorizados dentro do seu estudo.

O desfecho primário do estudo foi avaliar a mudança no escore *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) do vutrisirana comparado ao grupo placebo do estudo APOLLO aos nove meses de seguimento.

Os desfechos secundários, 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

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

mensurada pelo *Rasch-built Overall Disability Scale* (R-ODS)¹⁴ aos 18 meses e dados de segurança também foram avaliadas e os resultados são comparados ao placebo externo do estudo APOLLO⁽²⁰⁾.

No total foram analisados 164 pacientes (122 no grupo vutrisirana e 42 no grupo patisirana) e foram incluídos mais 77 pacientes para o grupo placebo externo do estudo APOLLO⁽²⁰⁾. Em um ensaio clínico randomizado é de extrema importância a comparação das características dos pacientes na linha de base, e, neste caso, que na análise é feita com um grupo placebo externo, ou seja, de outro estudo, as características da linha de base se tornam ainda mais críticas.

A mediana de idade foi próxima dos 60 anos; pacientes do sexo masculino estavam em maior frequência e branco e caucasianos também eram a raça mais frequente da amostra. Aproximadamente metade carregava a mutação Val30Met, mais da metade já haviam recebido, anteriormente, tafamidis meglumina ou diflunisal. Mas o desequilíbrio entre as características de base é visível, em quase todos os parâmetros, entre o grupo placebo externo e os grupos que foram randomizados, Tabela 1.

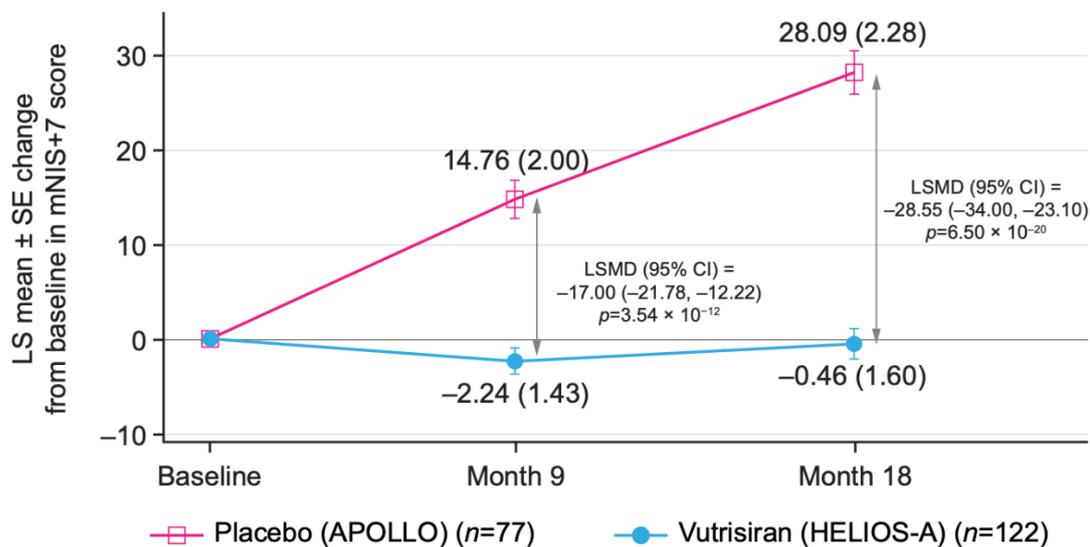
Tabela 1. Características demográficas e clínicas (modificado do estudo de Adams e cols., 2023 (15))

| Características | Placebo (Estudo APOLLO) | Vutrisirana | Patisirana |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|
| | n=77 | n=122 | n=42 |
| Idade (anos), Mediana (IQT) | 63 (15) | 60 (20) | 60 (12) |
| Sexo masculino, n(%) | 58 (64,9) | 86 (70,5) | 29 (69) |
| Raça | | | |
| Branco/caucasiano | 50 (64,9) | 86 (70,5) | 29 (69) |
| Asiático | 25 (32,5) | 21 (17,2) | 8 (19) |
| Outros | 2 (2,6) | 15 (12,3) | 5 (12) |
| Tempo de doença (anos), Mediana (IQT) | 1,41 (3,04) | 1,94 (4,34) | 2,39 (3,01) |
| Escore PND, n (%) | | | |
| I | 20 (26) | 44 (36,1) | 15 (35,7) |
| II | 23 (29,9) | 50 (41) | 17 (40,5) |
| IIIa | 22 (28,6) | 16 (13,1) | 7 (16,7) |
| IIIb | 11 (14,3) | 12 (9,8) | 3 (7,1) |

O desfecho primário, analisado aos 9 meses, o mNIS+7 obteve uma variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* de - 2,24 para o grupo vutrisirana e de +14,76 para o grupo placebo, com diferença média de -17,00 (intervalo de confiança [IC] 95% foi de -21,78 a -12,22; p-valor<0,01, Figura 2. Note que apesar do grupo placebo ser externo, a magnitude de efeito é grande e a amplitude do intervalo de confiança não é largo, mesmo com tamanho de amostra pequeno.

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

Figura 2. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até meses nove e 18 para mNIS+7.



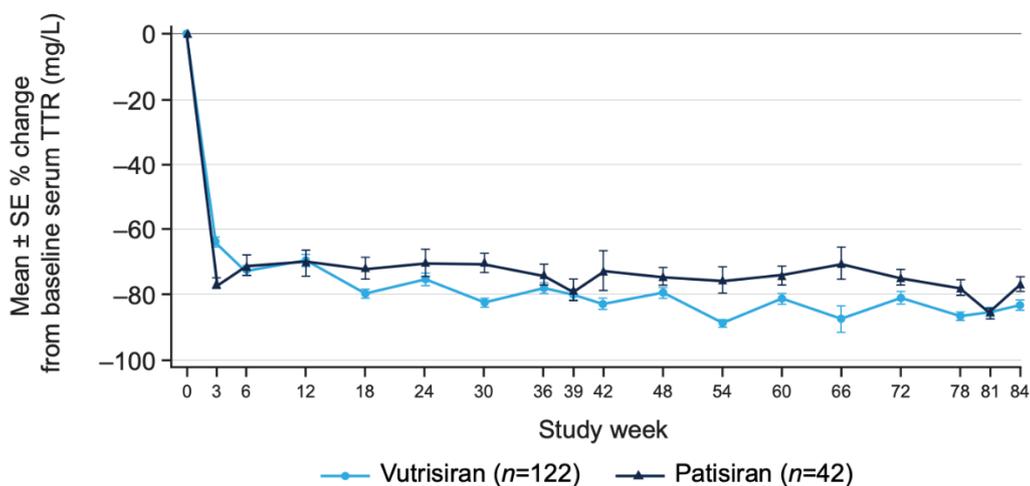
N evaluable

| | | | |
|------------|-----|-----|-----|
| Placebo | 77 | 67 | 51 |
| Vutrisiran | 122 | 114 | 112 |

Fonte: Adams, 2023.(15) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*.

Esta melhora do mNIS+7 é acompanhada das reduções dos níveis de TTR no sangue, Figura 3. Note que os níveis de TTR caem 3 semanas após o uso dos medicamentos.

Figura 3. Variação da média dos níveis de TTR em relação ao placebo até 84 semanas.



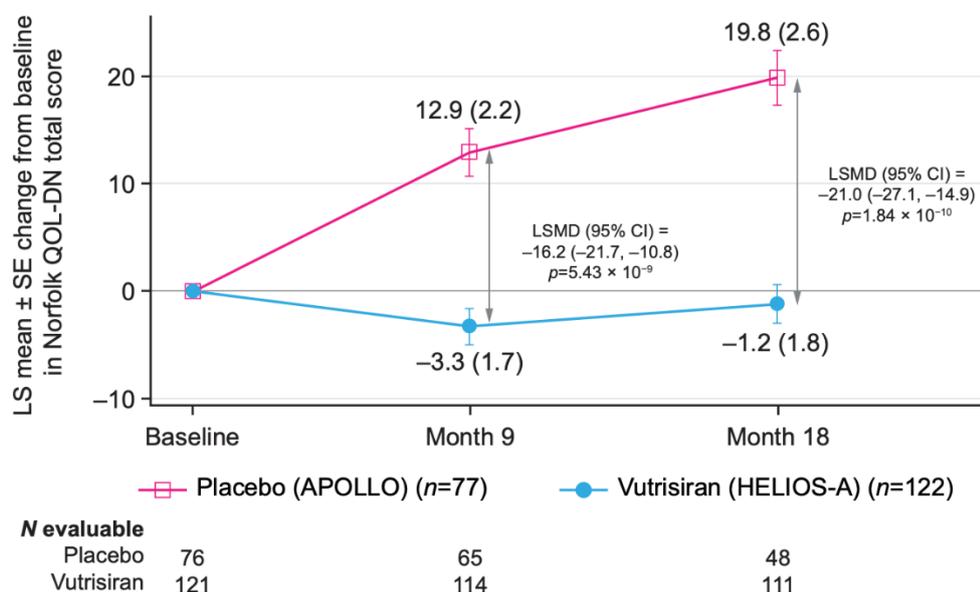
N evaluable

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|----|
| Vutrisiran (n=122) | 122 | 114 | 109 | 119 | 106 | 117 | 92 | 118 | 115 | 56 | 116 | 42 | 118 | 15 | 118 | 100 | 114 | 98 |
| Patisiran (n=42) | 42 | 42 | 41 | 41 | 37 | 38 | 39 | 34 | 39 | 23 | 40 | 23 | 36 | 9 | 37 | 36 | 38 | 32 |

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

Todos os desfechos secundários, o grupo vutrisirana foi superior ao grupo placebo externo, na Figura 4, podemos observar a melhora da qualidade de vida aos 9 e 18 meses, com grande magnitude de efeito e intervalo de confiança não muito largo.

Figura 4. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até meses nove e 18 para Norfolk QOL-DN



Fonte: Adams, 2023.(15) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*.

No entanto, há dois problemas relacionados ao cenário de incorporação, ao analisarmos os resultados principais, o primeiro é que a população do estudo envolve pacientes no estágio I, II e III além disso, o grupo placebo é um grupo externo de outro estudo, APOLLO, e como não foi randomizado carrega algumas diferenças na linha de base. No entanto, a análise estratificada por estágio, a magnitude da estimativa pontual ficou similar, e, análise por propensão, mantiveram as magnitudes do efeito, mas a imprecisão do tamanho do efeito aumentou, Tabela 2.

Tabela 2. Análise de subgrupo de acordo com estágio PAF para mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.

| Diferença da média dos mínimos quadrados (IC 95%) | Estágio I | Estágio 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) |

Em relação a 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

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

(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.

Tabela 3. Desfechos de segurança.

| | Placebo (APOLLO) n=77 | Vutrisirana (HELIOS-A) n=122 | Patisirana (HELIOS-A) n=42 |
|---|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Qualquer EA, n (%) | 75 (97,4) | 119 (97,5) | 41 (97,6) |
| EA grave, n (%) | 31 (40,3) | 32 (26,2) | 18 (42,9) |
| EA severo, n (%) | 28 (36,4) | 19 (15,6) | 16 (38,1) |
| EA que levou a descontinuação do tratamento, n (%) | 11 (14,3) | 3 (2,5) | 3 (7,1) |
| EA que levou a interrupção do estudo, n (%) | 9 (11,7) | 9 (11,7) | 2 (4,8) |
| Óbitos, n (%) | 6 (7,8) | 2 (1,6) | 3 (7,1)x` |
| EAs que ocorreram em ≥10% dos pacientes do grupo vutrisirana sódica, n (%) | | | |
| 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.(15) mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*.

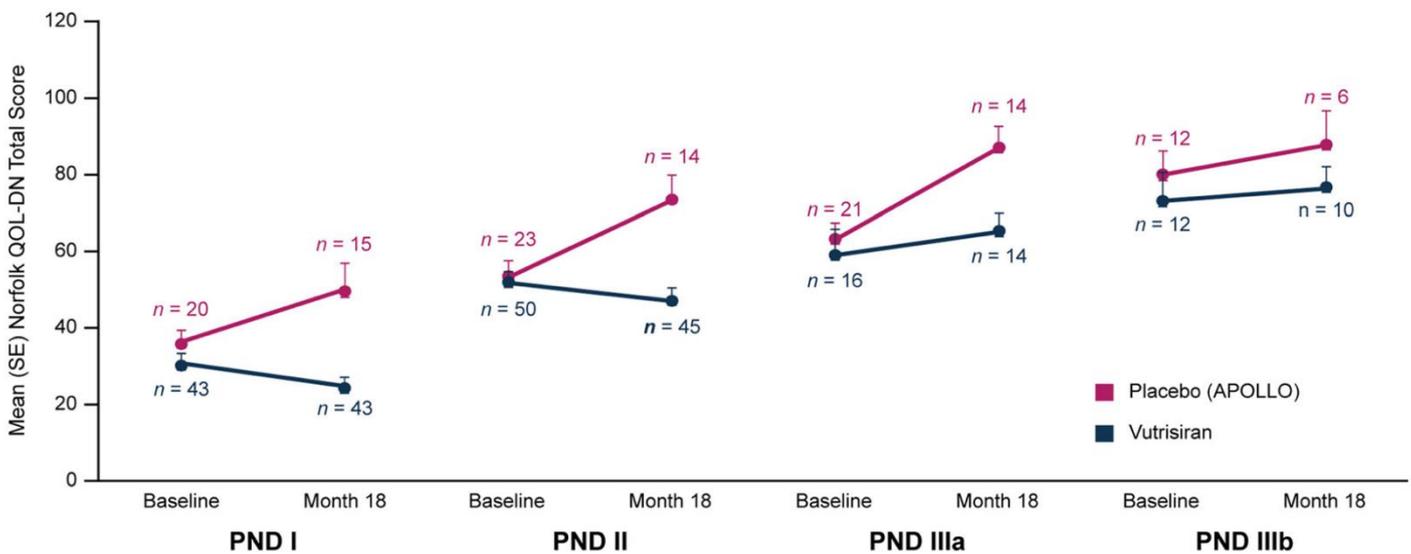
Limitações: O estudo foi desenhado de forma confusa, porque se intitula um ensaio clínico randomizado, aberto, mas o desfecho primário é a comparação do grupo vutrisirana vs o grupo placebo que vem de outro estudo. Portanto, apesar da melhora significativa que o vutrisirana demonstrou sobre o grupo placebo, uma interpretação com cautela deve ser feita em relação a magnitude do efeito. Ainda, o tamanho do estudo foi idealizado para a população randomizada, somente 23 (20%) do grupo placebo e 40 (41%) do grupo vutrisirana tinham doença em estágio 2, e apesar dos resultados estatisticamente significativos e tamanho de efeito substancial, os resultados apresentam imprecisão e são sobre um desfecho composto.

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

Obici e cols., 2023 (16) (Estudo exploratório do estudo HELIOS-A)

Os autores reportaram os resultados do vutrisirana sódica na qualidade de vida, medidas de função física e *status* nutricional em pacientes do estudo HELIOS-A(15) em análise aos 18 meses, parte dos resultados descritos neste estudo já tinham sido apresentado no estudo HELIOS-A, desta forma, só serão apresentados resultados que são pertinentes ao contexto da incorporação. Na Figura 5 estão apresentados a comparação entre o grupo placebo e o grupo vutrisirana, e note que para os pacientes do estágio PND II a qualidade de vida teve uma pequena melhora em relação ao baseline mas o grupo placebo teve uma piora, aumentando o tamanho do efeito entre os grupos, no entanto, nenhuma análise estatística foi apresentada, provavelmente porque o tamanho da amostra para esta análise pareada ficaria muito pequeno, com n=14 no grupo placebo e com n=45 para o grupo vutrisirana.

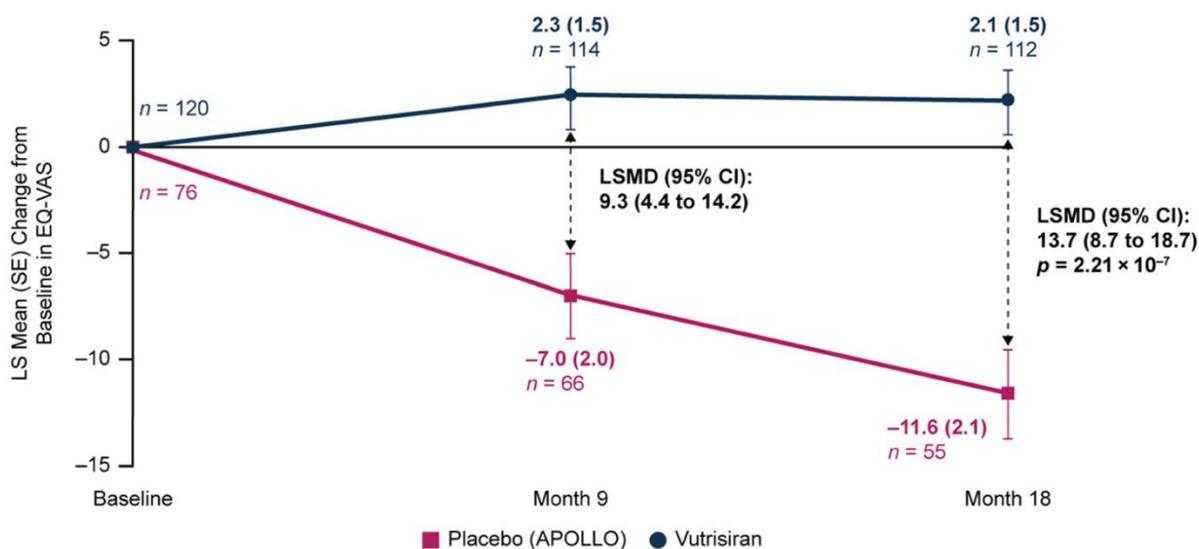
Figura 5. Média do escore total Norfolk QOL-DN no baseline e em 18 meses de acordo com o escore PND



Fonte: Obici, 2023.(16) PND: *polyneuropathy disability score*; Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*.

Resultado que não foi apresentado no estudo HELIOS-A foram a análise da qualidade de vida por um questionário genérico, como o EQ-5D e neste estudo os resultados foram explorados. Os resultados, Figura 6, mostram que o grupo que recebeu o vutrisirana teve pouca variação na melhora da qualidade de vida em relação ao início do estudo, que é um bom resultado quando comparado ao grupo placebo que tem piora constante da sua qualidade de vida.

Figura 6. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para EQ-VAS.



Limitações: O estudo é exploratório, a maior parte dos resultados que foram analisados formalmente e já foram apresentados no estudo HELIOS-A. A análise exploratória de subgrupos mostra resultados de subgrupos, mas com um tamanho de amostra pequeno que não pode ser analisado estatisticamente, pois teria seu poder de estudo de detectar a diferença entre os grupos, sacrificado.

Garcia-Pavia e cols., 2024(17) – Análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A

Os autores reportaram os dados da análise exploratória dos desfechos cardíacos do estudo HELIOS-A(15) na população MITT e na subpopulação com acometimento cardíaco.

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.

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.

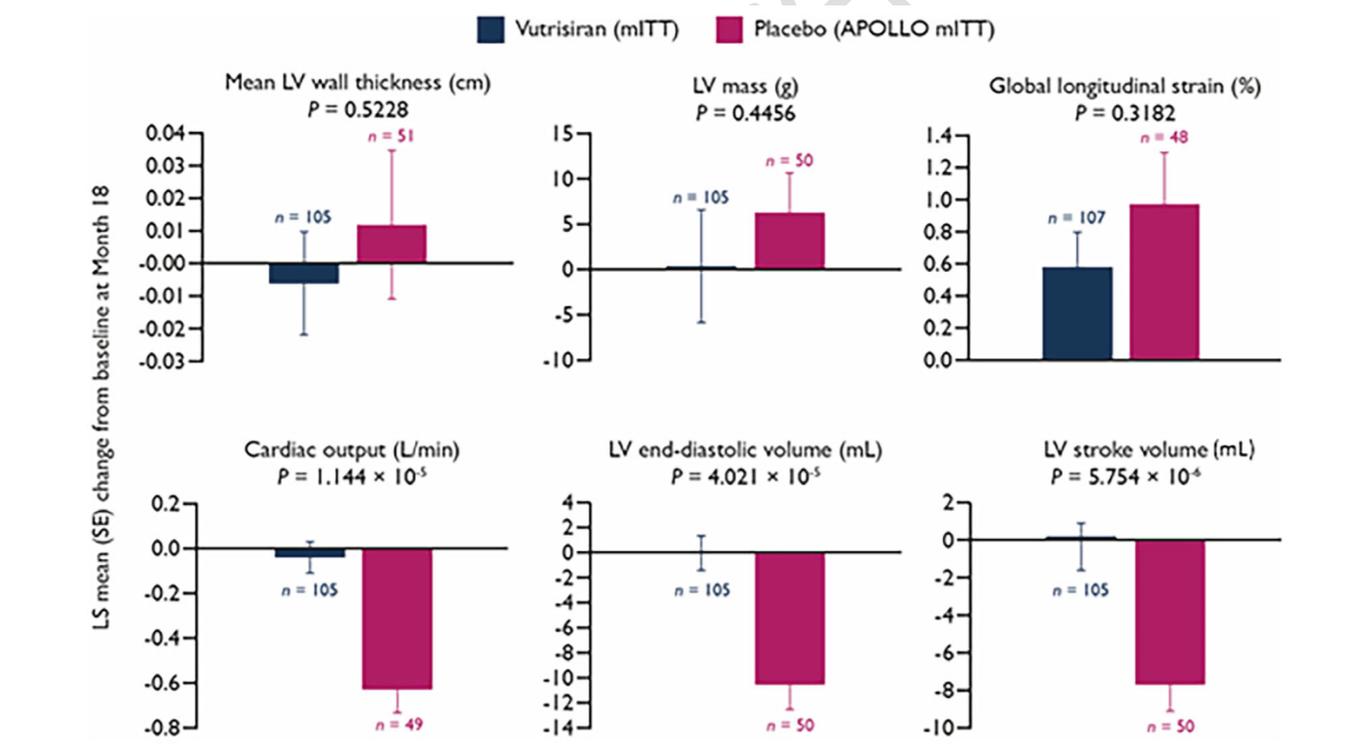
Na população MITT observou-se que o uso de vutrisirana sódica levou a redução significativa dos níveis de NT-proBNP em 18 meses quando comparado com grupo placebo externo. A razão de variação ajustada pela média geométrica para essa comparação foi de 0,480 (IC 95%: 0,383 a 0,600; p-valor=9,606 x10⁻¹⁰). 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.

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

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= $1,144 \times 10^{-5}$), volume diastólico final no ventrículo esquerdo (diferença da média dos mínimos quadrados: 10,489 ml [EP: 2,485]; p-valor= $4,021 \times 10^{-5}$), e volume sistólico no ventrículo direito (diferença da média dos mínimos quadrados: 7,837 ml [EP: 1,670]; p-valor= $5,754 \times 10^{-6}$) quando comparado ao placebo externo. Não foram observados benefícios significativos para os demais parâmetros ecocardiográficos, Figura 7.

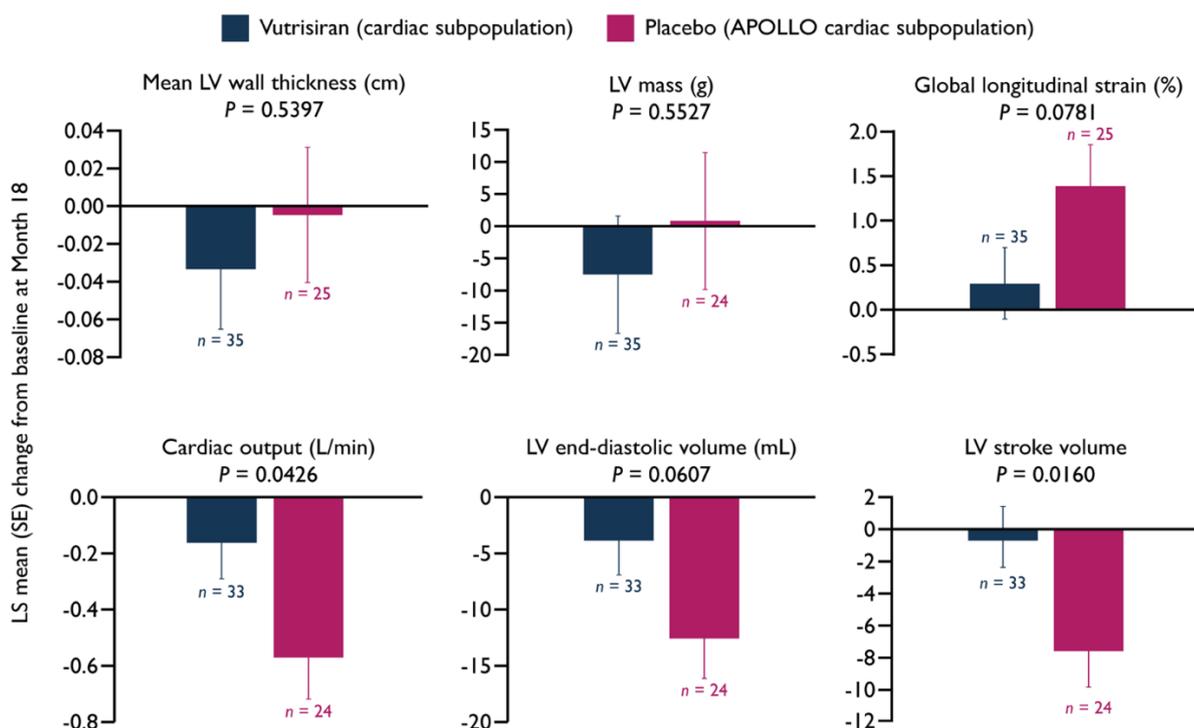
Na subpopulação cardíaca, a superioridade de vutrisirana sódica frente ao placebo externo para os níveis de NT-proBNP em 18 meses foi mantida (razão de variação ajustada pela média geométrica: 0,491 [IC 95%: 0,337 a 0,716]; p-valor=0,0004). No grupo vutrisirana sódica, a média geométrica foi de 748,1 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, Figura 8.

Figura 7. População mITT, variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos.



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

Figura 8. Subpopulação cardíaca, variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos.



Limitações: A análise exploratória de subgrupos mostra resultados de subgrupos cardíacos para os desfechos cardíacos. A maior limitação é que são desfechos intermediários e como o estudo não foi desenhado para este objetivo, o tamanho do efeito para desfechos clínicos cardíacos duros não pode ser extrapolado.

Luigetti e cols., 2024(18) – Análise por subgrupo de gravidade da neuropatia do estudo HELIOS-A

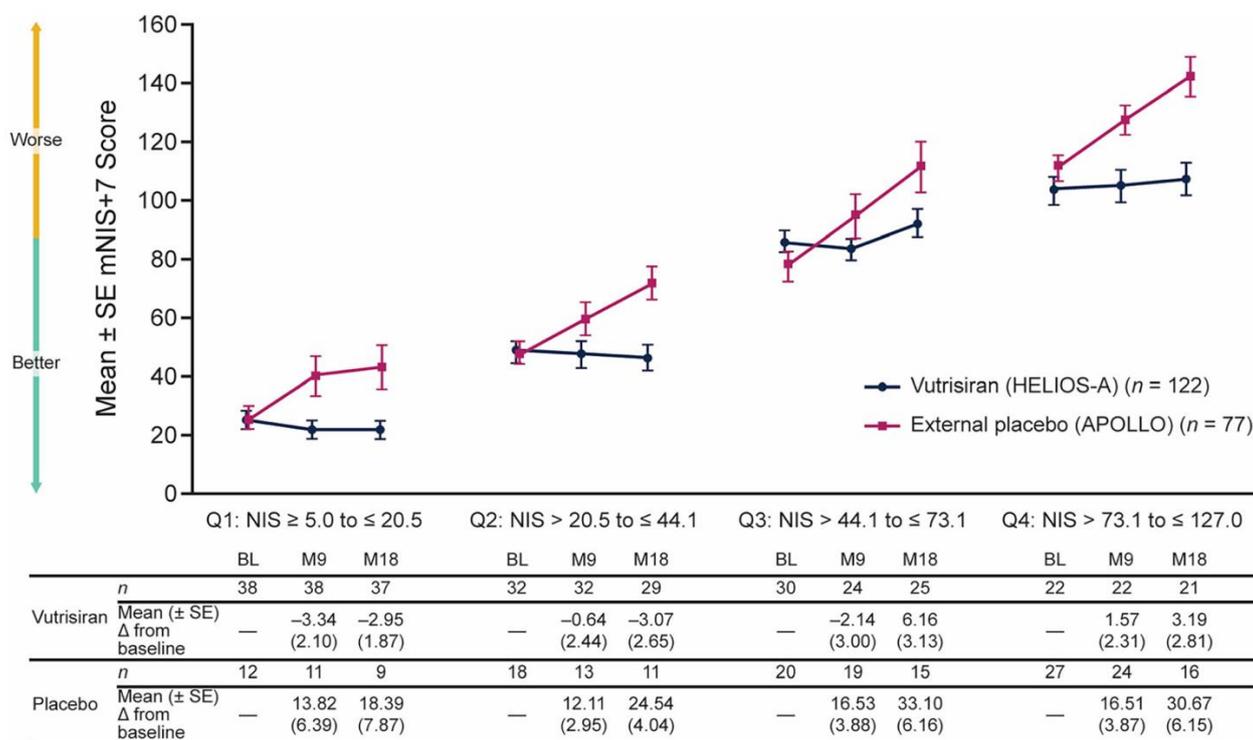
Os autores reportaram os dados de eficácia do estudo HELIOS-A (15) estratificado por diferentes níveis de gravidade da neuropatia no baseline. Os pacientes incluídos foram classificados em quartis de acordo com o escore NIS, um escore composto de 244 pontos que avalia a força muscular, os reflexos e 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).

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 9.

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

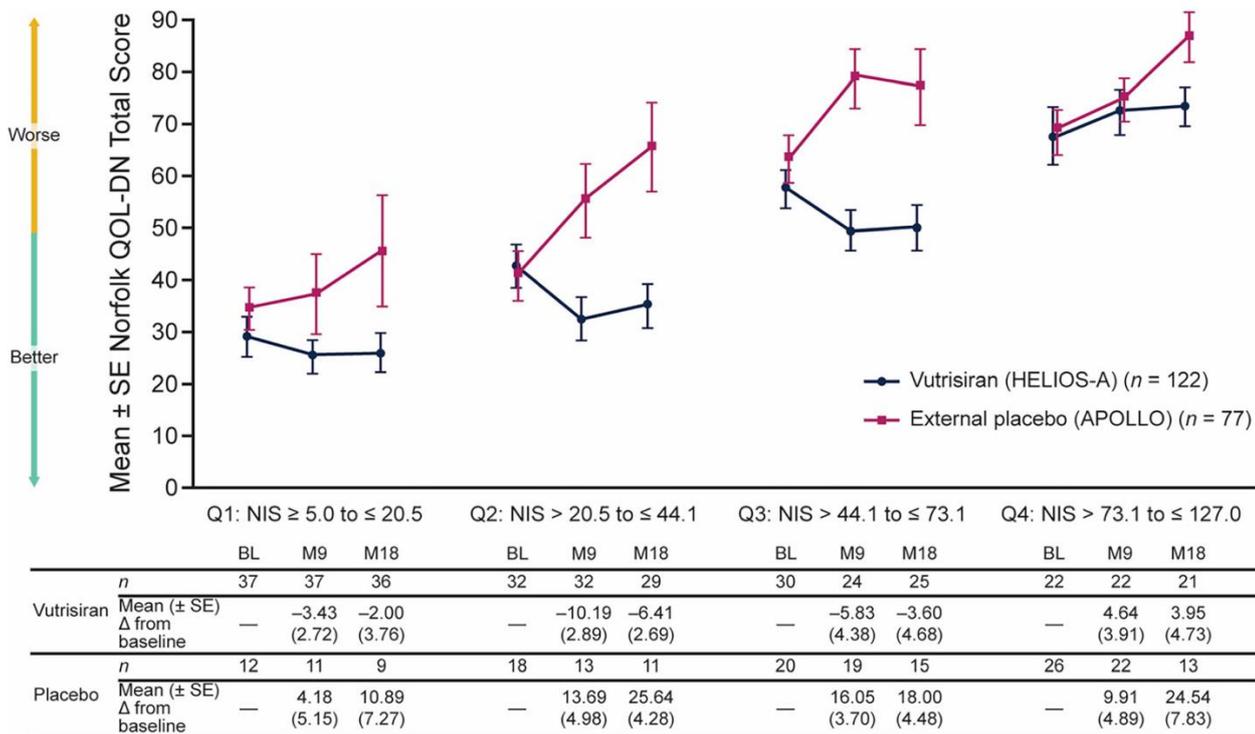
Figura 9. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade



Fonte: Luigetti, 2024.(18) Norfolk QOL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

Para qualidade de vida, mensurada pelo escore Norfolk QOL-DN, o uso de vutrisirana sódica mostrou benefício em relação ao 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 10.

Figura 10. Média de Norfolk QOL-DN por subgrupo de gravidade.



Fonte: Luigetti, 2024.(18) 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.

Limitações: A análise exploratória de subgrupos mostra resultados de subgrupos funcionais. A análise ajuda a entender que o estado funcional prévio ao tratamento pode influenciar nos resultados. A maior limitação é que são desfechos compostos, com tamanho de efeito pequeno e como o estudo não foi desenhado para este objetivo, o tamanho do efeito para desfechos funcionais podem ter alto grau de imprecisão.

6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Com o uso do vutrisirana foi identificado que os níveis de TTR sanguíneo caem de forma rápida e após 9 meses de tratamento foi relatado que seu uso modifica o curso da neuropatia e melhora a qualidade de vida em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina. Ambos os desfechos primários, os escores nos instrumentos mNIS+7 e Norfolk QOL-DN, avaliados no estudo HELIOS-A, mostraram benefícios significativos no tratamento com vutrisirana em comparação ao placebo. Esses benefícios são independentes do tipo de mutação, estágio da doença e estado de cardiomiopatia na linha de base. A resposta clínica ao tratamento com vutrisirana foi provavelmente devido a redução dos níveis de transtirretina, carga amiloide basal e à taxa de depuração de amiloide do tecido.

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

6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

As principais preocupações de segurança identificadas no tratamento com uso de vutrisirana foram similares ao grupo placebo, mas é notável que o medicamento tem altas taxas e eventos adversos, e mesmo com pouco poder do estudo, pode-se notar uma maior proporção de eventos adversos em relação ao grupo placebo, a maioria contornável com suspensão do tratamento. Além disso, os estudos disponíveis são limitados a 18 meses, e a manutenção dos benefícios tendem a cair ao longo do tempo e com a piora do quadro da doença que é inerente a doença e não há dados para mensurar a diminuição dos benefícios ao longo do tempo, além dos eventos adversos que podem surgir com a exposição contínua da tecnologia.

6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos

Para a avaliação da qualidade do ensaio clínico randomizado de fase III foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) tool for randomized trials* da Cochrane Collaboration.

A avaliação do risco de viés do estudo HELIOS-A está resumida na Figura 11. Assim como a avaliação feita pelo demandante, ao proceder com a avaliação também foi encontrado um alto risco de viés em todos os desfechos. O ponto crítico da análise é a não randomização dentro do estudo do grupo placebo, no entanto, o grupo placebo externo foi randomizado dentro do seu estudo original. Já em relação ao controle do cegamento, este item não há problema porque em ambos os estudos houve randomização e cegamento. No domínio seleção de resultados, houve alto risco de viés porque as análises entre estes grupos não foram pré-estabelecidas. Desta forma, esse estudo foi considerado de alto risco de viés.

Figura 11. Avaliação do risco de viés do estudo HELIOS-A(15) seguindo os critérios do RoB 2.0.

| Estudo | Grupo experimental | Grupo comparador | Desfechos | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall | |
|------------|--------------------|------------------|-------------------------------------|----|----|----|----|----|---------|---|
| HELIOS-A * | Vutrisirana | Placebo | mNIS+7 | ! | ! | + | + | - | - | + |
| HELIOS-A * | Vutrisirana | Placebo | Norfolk QOL-DN | ! | ! | + | + | - | - | ! |
| HELIOS-A * | Vutrisirana | Placebo | Velocidade da marcha | ! | ! | + | + | - | - | - |
| HELIOS-A * | Vutrisirana | Placebo | R-ODS (incapacidade) | ! | ! | + | + | - | - | D1 Processo de randomização |
| HELIOS-A * | Vutrisirana | Placebo | IMC modificado (status nutricional) | ! | ! | + | + | - | - | D2 Desvios das intervenções pretendidas |
| HELIOS-A * | Vutrisirana | Placebo | Segurança | ! | ! | + | + | - | - | D3 Dados de resultados perdido |
| | | | | | | | | | | D4 Medição do desfecho |
| | | | | | | | | | | D5 Seleção do resultado relatado |

* Foi avaliado em conjunto o desenho do estudo APOLLO (Grupo placebo)

O estudo é intitulado ensaio clínico randomizado, fase III, aberto, mas o estudo randomiza dois grupos ativos, vutrisirana e patisirana, e o grupo controle é externo de outro estudo randomizado, estudo APOLLO (20), o que faz com que os resultados tenham alto risco de viés. As características dos pacientes na linha de base, tem algumas diferenças, o que pode ser resultado do processo de não randomização dentro do próprio estudo, e isso pode carregar fatores não

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

mensurados de forma desequilibrada que poderiam afetar os resultados e os desfechos que são baseados em questionários compostos. No entanto, apesar da doença ser considerada rara, e, portanto, a dificuldade de um tamanho da amostra maior, é evidente a magnitude do efeito, com imprecisão dos resultados não muito grande e com análise de subgrupos mantendo a consistência dos resultados.

6.3.4. Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadro 6). A certeza geral de evidências foi considerada moderada, portanto, há moderada confiança na estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente do efeito pontual estimado, na comparação com placebo nos desfechos de eficácia e foi considerada baixa para o desfecho de eventos adversos, pois a estimativa de efeito é limitada e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

Relatório preliminar

Quadro 6. Qualidade das evidências (GRADE).

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|------------------------|---|-----------------|---------|-------------------|---|---------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Vutrisirana | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Função motora e sensorial (seguimento: média 9 meses; avaliado com: Composição de medidas) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não grave ^b | forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 122 | 77 | - | média 17 menor (21.78 menor para 12.22 menor) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | CRÍTICO |
| Qualidade de vida (seguimento: média 9 meses; avaliado com: escala) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não grave ^b | forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 122 | 77 | - | média 16.2 menor (21.7 menor para 10.8 menor) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | CRÍTICO |
| Velocidade da marcha (seguimento: média 9 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não grave ^b | forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 122 | 77 | - | média 0.131 Velocidade da marcha (m/s) mais alto (0.07 mais alto para 0.193 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | IMPORTANTE |
| IMC modificado (status nutricional) (seguimento: média 9 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não Grave ^b | forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 122 | 77 | - | média 67.8 IMC mais alto (43 mais alto para 92.6 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | IMPORTANTE |
| Incapacidade (seguimento: média 9 meses) | | | | | | | | | | | | |

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

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|------------------------|---|-----------------|---------|-------------------|---|---------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Vutrisirana | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não grave ^b | forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 122 | 77 | | média 4.3 u.a. mais alto (2.7 mais alto para 6 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | IMPORTANTE |

Segurança (Qualquer evento adverso) (seguimento: média 18 meses)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|------------------------|---|-----------------|---------------|-------------------|--|---------------------------------|----------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não grave ^b | todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. | 119/122 (97.5%) | 75/77 (97.4%) | n ão estimável | | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | NÃO IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|------------------------|---|-----------------|---------------|-------------------|--|---------------------------------|----------------|

Segurança (Eventos adversos graves) (seguimento: média 18 meses)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--|----------------|---------------|-------------------|--|-------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | Não grave | todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 32/122 (26.2%) | 31/77 (40.3%) | n ão estimável | | ⊕⊕⊕○ Moderada ^a | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--|----------------|---------------|-------------------|--|-------------------------------|---------|

a. A seleção dos pacientes para o grupo Vutrisirana e para o Grupo Placebo não foi randomizado dentro do estudo, mas são grupos randomizados dentro de cada estudo

b. Os dados são baseados em uma amostra pequena com intervalo de confiança não muito largo

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Uma análise econômica foi desenvolvida, pelo demandante, tendo como objetivo avaliar a relação de custo-utilidade (ACU) 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.

A ACU foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (21) conforme quadro 6.

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|--|--|---|
| Tipo de estudo | Custo-utilidade | Adequado à proposta. |
| Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador) | Intervenção: Vutrisirana sódica | Adequado à proposta. |
| | Comparador: Melhores cuidados de suporte (BSC) | |
| População em estudo e subgrupos | Pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. | Adequado à proposta. |
| Desfecho(s) | Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>); | Adequado à proposta. |
| Horizonte temporal | <i>Lifetime</i> – Máximo de 25 anos de duração | Adequado, visto que a taxa de sobrevivência dos brasileiros segundo o IBGE é de 85 anos de idade e os resultados não terão impacto nas duas simulações. |
| Taxa de desconto | 5% ao ano para custos e desfechos | Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. |
| Perspectiva da análise | Sistema Único de Saúde (SUS) | Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | Custos médicos diretos (tratamento medicamentoso com a vutrisirana sódica (aquisição e administração), custo de manejo do paciente por estado PND) e custos relacionados ao fim da vida. | Adequado à proposta. |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Reais (R\$) | Adequado à proposta. |
| Método de modelagem | Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov | Parcialmente adequado à proposta. É necessário melhor esclarecimento da transição do estágio 2 para 1 no modelo e a referência das probabilidades utilizadas na transição entre os estágios |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Análise de sensibilidade determinística e probabilística | Adequado à proposta. |

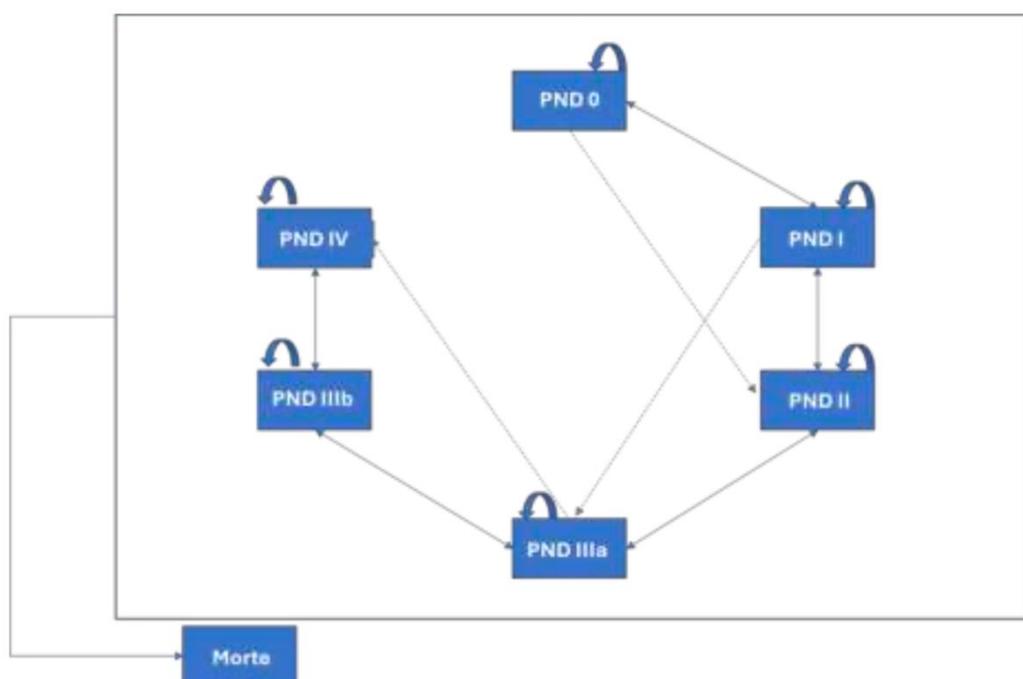
Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia Estatística

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

7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos

Na análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante foi utilizado 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. 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. O modelo de estados de saúde está ilustrado na Figura 12.

Figura 12. Representação esquemática do modelo



Fonte: Dossiê do demandante. Elaboração própria do demandante. PND: *polyneuropathy disability score*.

Os dados dos pacientes, que iniciam a simulação, de idade, distribuição de pacientes entre homens e mulheres e distribuição inicial dos pacientes por estado PND foram obtidos do estudo HELIOS-A.(15) A cada ciclo do modelo, semestrais (seis meses) 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 contínuas, na Figura 12, 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 pontilhadas.

Tabela 4. Parâmetros demográficos, estudo HELIOS-A

| Parâmetros | Valores |
|---------------|---------|
| Idade inicial | 58 anos |

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

| | |
|-------------|----------------------|
| % de homens | 64,6% |
| Estado PND* | |
| IIIa | 60,5% [= 23/(23+15)] |
| IIIb | 39,5% [= 15/(23+15)] |

Fonte: Adams e cols., 2023.(15) * Apenas pacientes em PND IIIa e PND IIIb, que correspondem aos pacientes em estágio PAF II.

Probabilidades de transição

As probabilidades de transição para o braço vutrisirana sódica foram definidas de acordo com o número de pacientes que, no mês 18 do estudo HELIOS-A, 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, **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Nos estados PND 0 e PND IV, houve ajuste na transição como premissas. No estado PND 0 não há possibilidade de melhora, portanto, neste caso não há possibilidade de melhora e esta proporção foi somada com a proporção de permanecer no mesmo estado. No estado PND IV não há possibilidade de piorar, então a proporção de piora foi adicionada a proporção de permanecer no estado.

Tabela 5. Proporção de pacientes tratados com vutrisirana sódica e placebo, que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram o estado PND, dados do mês 18.

| Transição | Vutrisirana (n=115) | Placebo (n=55) |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|
| Melhora | 13 (11,3%) | 0 (0%) |
| Sem alteração (permanece no estado) | 82 (71,3%) | 23 (41,8%) |
| Piora | 20 (17,4%) | 32 (58,2%) |

Fonte: Dossiê do demandante.

Foi assumido a premissa que as probabilidades de transição entre todos os estados era a mesma.

Partindo de uma coorte de 115 pacientes, a matriz de transição está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Matriz de transição entre estados PND – Vutrisirana para dados dos 18 meses.

| 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 |

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Para os dados de transição apresentados acima, as probabilidades de transição, que tem como fonte as transições no mês 18 do estudo HELIOS-A, sofreram ajuste para o ciclo de 6 meses, utilizando a equação de Briggs.

Figura 13. Equação de Briggs

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

Tabela 7. Matriz de transição entre estados PND – Vutrisirana ajustados para 6 meses.

| De/Para | PND 0 | PND I | PND II | PND IIIa | PND IIIb | PND IV | Total |
|-----------------|-------|-------|--------|----------|----------|--------|-------|
| PND 0 | 94% | 6% | | | | | 100% |
| PND I | 4% | 90% | 6% | | | | 100% |
| PND II | | 4% | 90% | 6% | | | 100% |
| PND IIIa | | | 4% | 90% | 6% | | 100% |
| PND IIIb | | | | 4% | 90% | 6% | 100% |
| PND IV | | | | | 4% | 96% | 100% |

Fonte: Dossiê do demandante.

As probabilidades de transição no grupo BSC tiveram a mesma metodologia, mas a fonte dos dados foi o braço do grupo placebo do estudo APOLLO(20), e estão apresentadas na Tabela 8, já com os ajustes para os ciclos de 6 meses.

Tabela 8. Matriz de transição entre estados PND – BSC ajustados para 6 meses

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

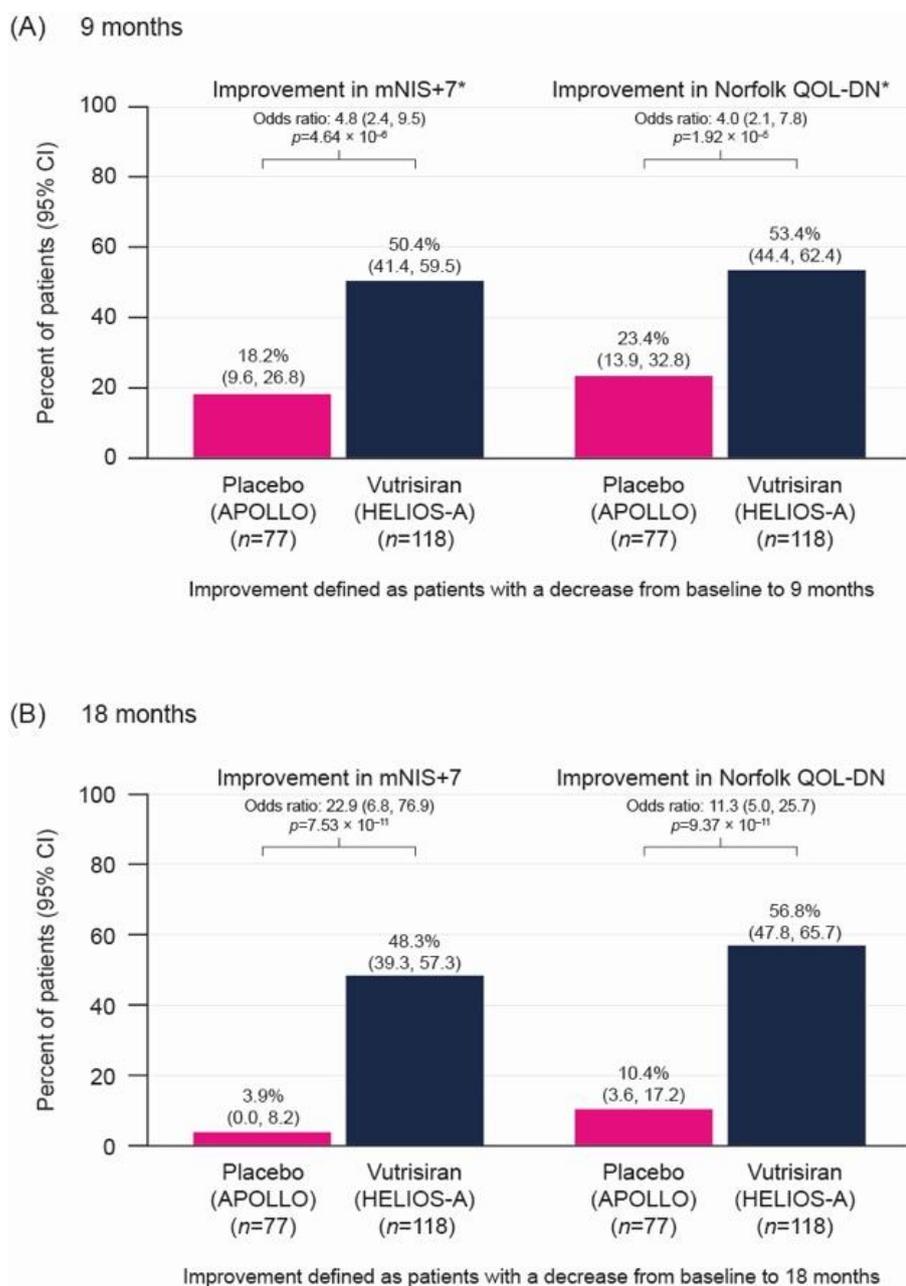
Fonte: Dossiê do demandante.

Acima estão os dados descritos pelo demandante e o método aplicado, no entanto dois três pontos chamam a atenção destes dados e precisam de maiores explicações.

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

Primeiro, o modelo assume o pressuposto que não existe possibilidade do grupo placebo não melhorar, mas o estudo HELIOS-A(22) mostra que o grupo placebo teve melhora em parte de sua coorte, tanto na análise do mNIS+7 como na qualidade de vida. Estes dados estão explícitos no texto do artigo e nos gráficos mostrados no material suplementar, Figura 14.

Figura 14. Gráfico mostra a proporção de pacientes que melhoraram os escores em relação a linha de base.



Fonte: Figura S1, material suplementar do estudo HELIOS-A(15)

Em segundo, os dados de transição não estão públicos no ensaio clínico citado (HELIOS-A (15)), e não foi encontrado em material suplementar da publicação. O dossiê citado o estudo HELIOS-A, mas foi referenciado um dossiê

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

da própria empresa, escrito em Alemão (Referência 96 do dossiê - Alnylam Germany GmbH. Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022), mas neste documento não há dados de transição do grupo placebo. Desta forma, não está claro qual a fonte os dados de transição descritos no dossiê. Desta forma é necessário que os dados de transição utilizados no modelo sejam justificados e descrito a fonte de forma clara e objetiva. Além disso, na análise de sensibilidade não é possível entender de onde foram retirados os dados de variabilidade e precisão utilizados no modelo (ex. IC95% das probabilidades de transição dos estados).

Em terceiro, foi assumido que a probabilidade de transição é a mesma entre os estados da doença. No entanto, esta premissa utilizada no modelo, não parece real, pois na perspectiva da vida real, principalmente para os estados mais graves, classificados como PND IV para o estado PND III. Esta premissa é assumida como limitação do modelo, pois não há fontes de origem deste pressuposto.

Para o tempo de tratamento, a curva foi simulada por uma curva de sobrevivência com base em dados do nível do paciente e foram testadas as funções Weibull, log-normal, log-logística e gamma e para a escolha foi utilizado o critério de Akaike Information Criteria (AIC) e um ajuste com validação de face. Desta forma, a função log-logística apresentou o melhor ajuste.

Para a taxa de mortalidade em cada estado PND, não foi possível obter dados dos estudos HELIOS-A e do estudo APOLLO, desta forma, dados dos estudos HELIOS-A, APOLLO DB, patisirana Global OLE e patisirana fase 2 OLE (data on-file) foram agregados, formando uma coorte de 388 pacientes e 3 anos de seguimento. Assim, foi possível modelar as taxas de mortalidade por PND, usando o modelo de Cox multivariado.

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. 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 9. 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 9. 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 |

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

O horizonte temporal de toda a vida foi adotado, mas ela é finalizada até 25 anos, 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.

De acordo com os estudos HELIOS-A e APOLLO, 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.

Parâmetros de utilidade (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(15), APOLLO(20) 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-5L coletados nos estudos foram mapeados para o EQ-5D-3L para estimar os valores de utility através do algoritmo de Van Hout(23).

Os valores estimados foram aplicados por estado de saúde ao longo de todo o horizonte de tempo, sem diferença por braço de tratamento. Os valores de utility tiveram 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(24).

Tabela 10. 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) |

O demandante assumiu que o uso do instrumento EQ-5D, 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(25).

Neste contexto, a vutrisirana sódica demonstrou melhora significativa em vários parâmetros associados a disfunções autonômicas, que podem não estar capturadas adequadamente através do instrumento EQ-5D e pelo estado PND, incluindo o índice de massa corpórea e medidas de ortostasia(22,25). 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 (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(25).

7.1.2 Custos

Foram propostos dois cenários de preço com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de abril/2024. Em ambos os casos, a empresa se compromete a fornecer um desconto de 49,36% sobre o preço base.

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.

Tabela 11. Preço proposto para a incorporação.

| Cenário | Preço base (por seringa) | Desconto proposto | Preço proposto para incorporação (por seringa) |
|---------|-----------------------------|-------------------|---|
|---------|-----------------------------|-------------------|---|

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

| | | | |
|------------------|----------------|--------|----------------|
| 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: Dossiê do demandante.

A posologia utilizada para o cálculo do custo do tratamento baseou-se na bula do medicamento. Desta forma, na Tabela 12 podemos observar o custo do ciclo (6 meses) e o custo anual de tratamento por paciente do medicamento, além disso foi cálculo que o custo da aplicação seria de R\$ 11,59.

Tabela 12. Custo de tratamento por paciente

| Cenário | Preço proposto para incorporação (por seringa) | Custo por ciclo (6 meses) | Custo anual |
|------------------|---|----------------------------------|--------------------|
| Cenário 1 | R\$ 306.987,16 | R\$ 613.974,32 | R\$ 1.227.948,64 |
| Cenário 2 | R\$ 218.732,42 | R\$ 437.464,83 | R\$ 874.929,66 |

Fonte: Dossiê do demandante.

Para identificar o uso de recursos utilizados por estado PND, o demandante elaborou um painel Delphi, com sete especialistas clínicos que identificaram 76 recursos necessários para o tratamento da polineuropatia em pacientes com 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 do dossiê do demandante e foram conferidos se estavam de acordo com as diretrizes nacionais.

Os recursos utilizados foram precificados considerando fontes públicas de dados: Medicamentos: Banco de Preços em Saúde (BPS); Procedimentos diagnósticos: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais (SIGTAP); Procedimentos clínicos ambulatoriais: SIGTAP; Procedimentos clínicos/cirúrgicos que requerem internação: plataforma Tabnet. Desta forma, o custo do manejo de pacientes nos diversos estados puderam ser calculados e estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Custo do manejo de pacientes por estado PND (custo semestral).

| Estado de saúde | Custo de manejo (semestral) |
|------------------------|------------------------------------|
| PND 0 | R\$ 0,00 |
| PND I | R\$ 1.204,00 |
| PND II | R\$ 2.881,33 |

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

| | |
|-----------------|--------------|
| PND IIIa | R\$ 3.640,51 |
| PND IIIb | R\$ 3.920,48 |
| PND IV | R\$ 5.699,66 |

Fonte: Dossiê do demandante e verificado pela Conitec. PND: *polyneuropathy disability score*.

Para o manejo da doença por estado PND, os materiais de auxílio à locomoção necessários para os pacientes, ao contrário do custo de manejo da doença, que são aplicados a cada ciclo do modelo, os custos com materiais de auxílio à locomoção são aplicados apenas uma vez, no momento da progressão da doença, e os custos tiveram como fonte a tabela SIGTAP. O detalhamento do uso destes recursos pode ser visto no ANEXO 9 do dossiê do demandante e foram conferidos se estavam de acordo com as diretrizes nacionais.

Tabela 14. Custo com materiais de auxílio à locomoção por estado PND.

| Estado de saúde | Custo aplicado na progressão |
|------------------------|-------------------------------------|
| PND 0 | R\$ 0,00 |
| PND I | R\$ 0,00 |
| PND II | R\$ 175,29 |
| PND IIIa | R\$ 956,39 |
| PND IIIb | R\$ 2.417,42 |
| PND IV | R\$ 7.267,98 |

Fonte: Dossiê do demandante e verificado pela Conitec. PND: *polyneuropathy disability score*.

O demandante levou em consideração o custo de fim da vida, no valor de R\$ 4.602,19, que 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(26).

Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se os intervalos disponíveis (intervalos de confiança para cada parâmetro), ou no caso da disponibilidade do erro padrão, o intervalo de confiança 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.

Análise de sensibilidade probabilística

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

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 do dossiê do demandante e foram conferidos se estavam de acordo com as diretrizes nacionais.

7.1.3 Resultados

Os resultados foram apresentados em dois cenários de preço, cenário 1 com preço proposto com desconto sobre o PMVG18% e o cenário 2 com preço proposto com desconto sobre o preço de importação direta.

No cenário 1, 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, Tabela 15.

Tabela 15. Resultado da análise de custo-efetividade, cenário 1.

| 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\$ 1.566.661,00 |
| RCEI (R\$/AV ganhos) | | | R\$ 1.722.549,00 |

Legenda: AVAQ: anos de vida ganho ajustado por qualidade, AV: anos de vida, RCUI: razão de custo-utilidade incremental, RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

No cenário 2, 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, Tabela 16.

Tabela 16. Resultado da análise de custo-efetividade, cenário 2.

| 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\$ 1.116.670,00 |
| RCEI (R\$/AV ganhos) | | | R\$ 1.227.782,00 |

Legenda: AVAQ: anos de vida ganho ajustado por qualidade, AV: anos de vida, RCUI: razão de custo-utilidade incremental, RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

O demandante apresentou uma análise de cenário alternativo, na perspectiva da sociedade, mas este não será incluído neste relatório devido a perspectiva ser a do SUS Brasil.

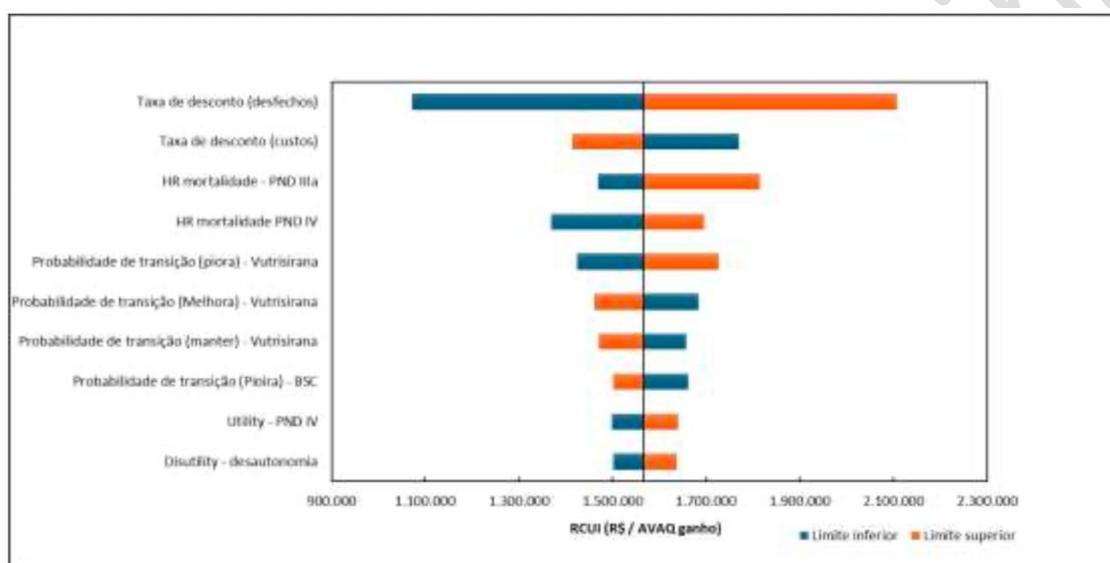
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de sensibilidade determinística

Cenário 1 – Preço proposto sobre PMVG18%

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 15.

Figura 15. Diagrama de tornado, cenário 1



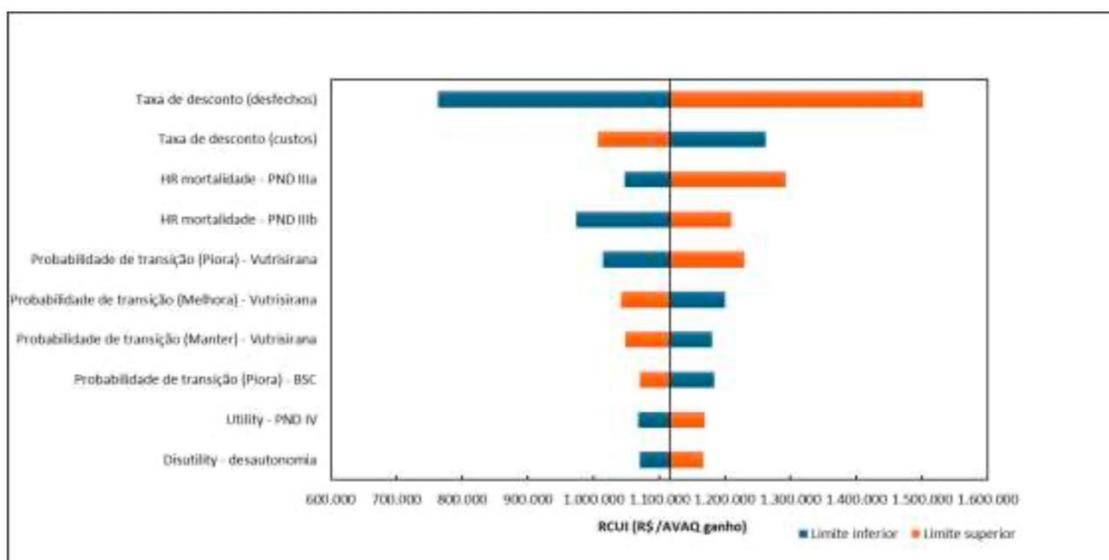
Fonte: Elaborado pelo demandante. HR: *hazard ratio*; PND: *polyneuropathy disability*; BSC: melhor cuidado de suporte; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Cenário 2 – Preço proposto sobre processo de importação direta

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 16.

Figura 16. Diagrama de tornado, cenário 2.

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



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

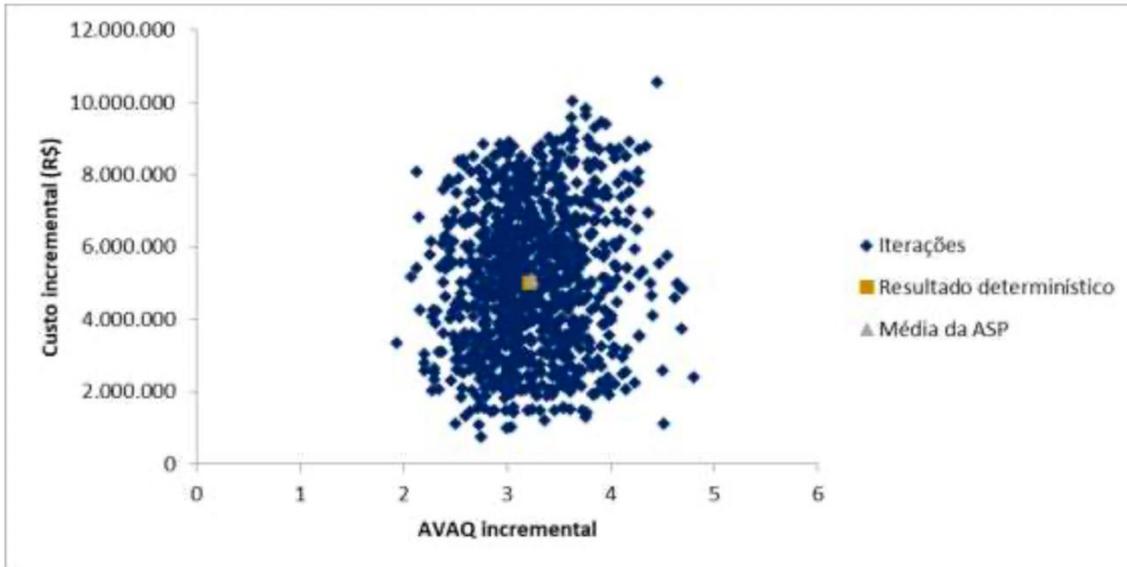
A taxa de desconto para custos e desfechos foi o parâmetro de maior impacto nos resultados vistos no Cenário 1 e 2, e este parâmetro deveria seguir a diretriz de 5% e não faz sentido conter variação do parâmetro. Desta forma, as taxas de mortalidade dos estágios IIIa, IIIb e IV são os parâmetros que mais impactaram e não são muito diferentes das probabilidades de transição. Desta forma, o ponto crítico da análise de custo-utilidade está sobre as probabilidades de transição, que são um parâmetro que torna o resultado da análise de custo-utilidade com alto grau de incerteza, pois é um parâmetro advindo de um único ensaio clínico, não randomizado e com tamanho de amostra muito pequeno.

Análise de sensibilidade probabilística

Cenário 1 – Preço proposto sobre PMVG18%

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 17. As iterações se localizaram integralmente no quadrante superior-direito (100%), do plano de custo-efetividade, mostrando um resultado de maior custo e maior efetividade

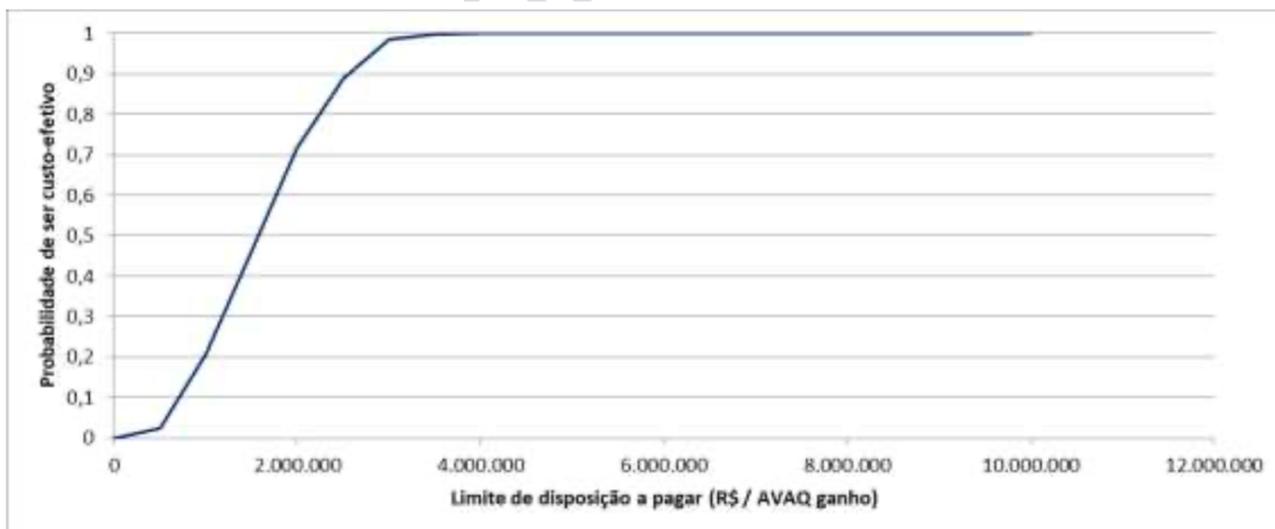
Figura 17. Plano de custo-efetividade, cenário 1.



Fonte: Retirado do dossiê e dados conferidos pela Conitec. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

A curva de aceitabilidade para a tecnologia ser considerada custo-efetiva, considerando o limiar de custo-efetividade do Brasil é quase 0%, mesmo considerando o limiar de doença rara, Figura 18.

Figura 18. Curva de aceitabilidade, cenário 1.



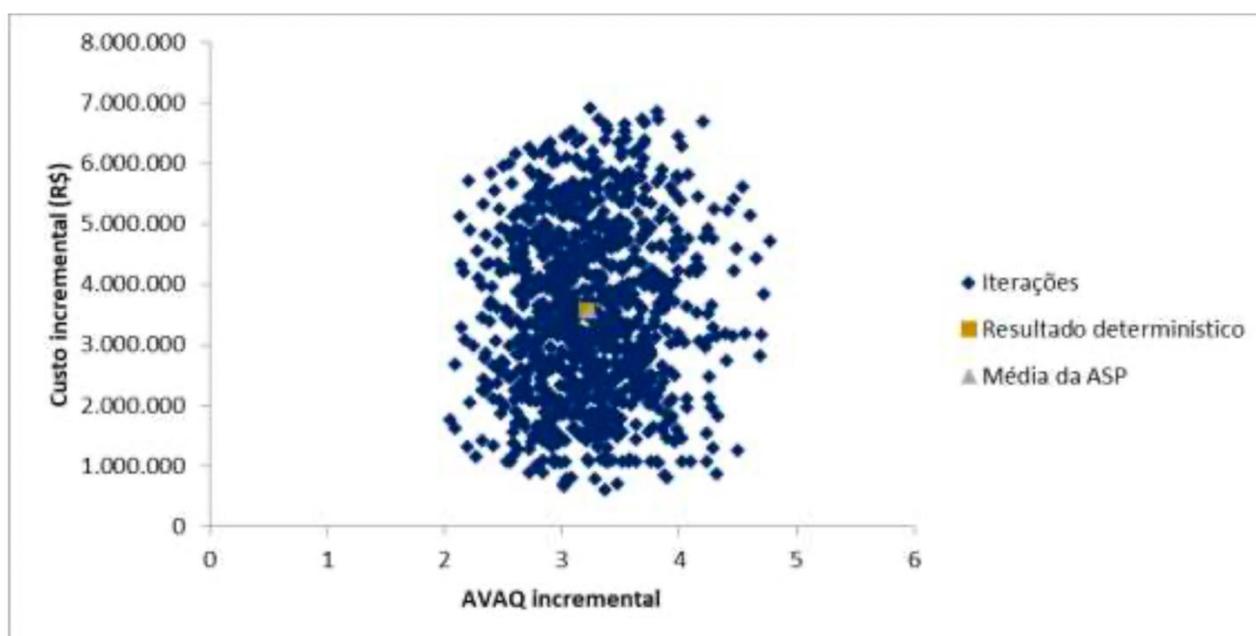
Fonte: Retirado do dossiê e dados conferidos pela Conitec. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

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

Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 19. As iterações se localizaram integralmente no quadrante superior-direito (100%), do plano de custo-efetividade, mostrando um resultado de maior custo e maior efetividade.

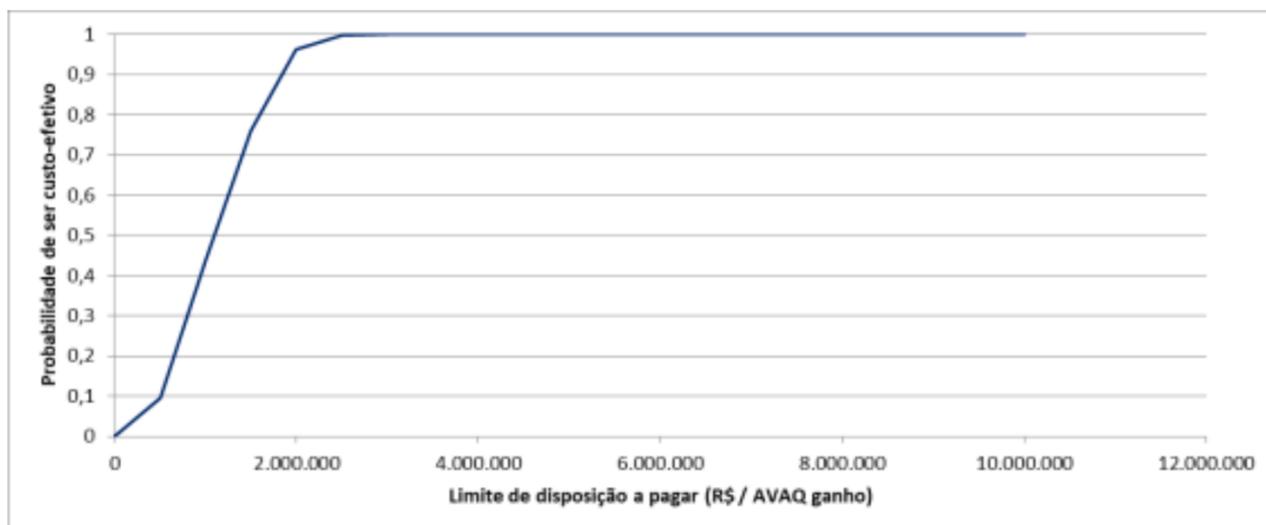
Figura 19. Plano de custo-efetividade, cenário 2.



Fonte: Retirado do dossiê e dados conferidos pela Conitec. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade

A curva de aceitabilidade para a tecnologia ser considerada custo-efetiva, mesmo com o preço proposto com desconto sobre importação direta e considerando o limiar de custo-efetividade do Brasil para doenças raras, é próximo de 0%, Figura 20.

Figura 20. Curva de aceitabilidade, cenário 2.



Fonte: Retirado do dossiê e dados conferidos pela Conitec. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade

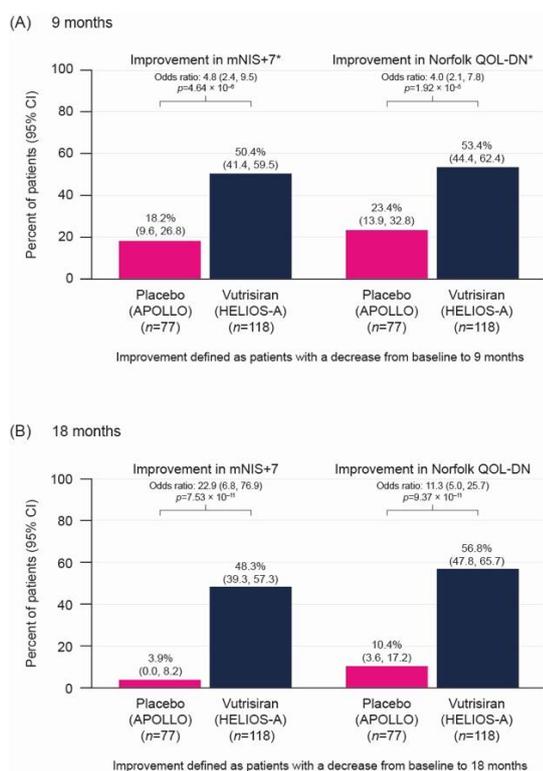
7.1.4 Limitações da avaliação econômica

Pressupostos do modelo

Modelo assume que não existe possibilidade do grupo não vutrisirana melhorar, mas o estudo mostra que o grupo placebo também teve alguns pacientes com melhora em parte de sua coorte, tanto na análise do mNIS+7 como na qualidade de vida. Estes dados estão explícitos no texto e nos gráficos mostrados abaixo, retirados do material suplementar do estudo principal.

Relatório Preliminar

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



Fonte: Supplementary Figure S1. Percentage of patients in the mITT population with an improvement* in the mNIS+7 or the Norfolk QOL-DN score from baseline after (A) 9 Months and (B) 18 Months. *Exploratory binary analysis; nominal p value. Patients with missing post-baseline values due to COVID-19 (including values on or after onset of a serious COVID-19 adverse event) were excluded from analysis. Assessments after initiation of local standard treatment for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis were treated as missing. Improvement is considered decrease from baseline. CI: confidence interval; LS: least squares; mITT: modified intent-to-treat; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS: Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QOL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

Origem dos dados de transição: Dados de transição não estão públicos no ensaio clínico citado, não foi identificado em material suplementar da publicação. Foi citado estudo HELIOS-A, mas foi referenciado um documento, escrito em Alemão (Referência 96 - Anylam Germany GmbH. Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022), mas neste documento não há dados de transição. Desta forma, não está claro qual a fonte os dados de transição descrito no Dossiê do demandante. Desta forma é necessário que os dados de transição utilizados no modelo sejam justificados e descrito a fonte de forma clara e objetiva. Além disso, na análise de sensibilidade não é possível entender de onde foram retirados os dados de variabilidade e precisão utilizados no modelo (ex. IC95% das probabilidades de transição dos estados)

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

Probabilidade de transição entre os estados PND mantida ao longo dos ciclos: Esta premissa utilizada no modelo, não parece real, pois na perspectiva da vida real, principalmente para os estados mais graves, classificados como PND IV para o estado PND III. Esta premissa é assumida como limitação do modelo, pois não há fontes de origem deste pressuposto.

Relatório preliminar

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

7.2. Análise de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário desenvolvido tem 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, sempre mantendo a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos. 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(27).

7.2.1 População elegível

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.

Em primeiro estimou-se a população brasileira (2025 a 2029), depois foi utilizado a prevalência do amiloide hATTR (2,33 por 100.000)(6). Desta forma, a projeção é que há 5.078 pacientes com amiloide hATTR na população brasileira em 2024, mas nem todos estão diagnosticados, e a taxa de diagnóstico no Brasil foi estimada em 14,6%, baseado na soma de pacientes identificados em 4 estudos(28–31). Por fim, era necessário identificar os pacientes em estágio II da doença, e foi usado uma proporção de 25% de pacientes, baseado no estudo de Serqueira e cols. 2022(29). Foi adotado um pressuposto de crescimento na taxa de diagnóstico de 5% ao ano, entre 2024 e 2029. Além disso foi estimado que o vutrisirana poderia ter participação no mercado de 38% no primeiro ano e um aumento gradativo ao longo dos 5 anos chegando a 100% do mercado. Na Tabela 17 estão apresentados o número de pacientes potenciais de uso do vutrisirana, seguindo o raciocínio da estimativa epidemiológica descrita acima.

Tabela 17. 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 amiloide hATTR | 5.109 | 5.139 | 5.168 | 5.195 | 5.221 |
| Diagnosticados | 745 | 749 | 753 | 757 | 761 |
| hATTR em estágio II | 186 | 187 | 188 | 189 | 190 |
| População elegível | 186 | 195 | 205 | 215 | 226 |
| Participação do mercado - Vutrisirana | 38% | 50% | 65% | 73% | 100% |
| Número de pacientes em tratamento com Vutrisirana | 71 | 98 | 133 | 157 | 226 |

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

| | | | | | |
|--|-----|----|----|----|---|
| Número de pacientes em tratamento com BSC | 115 | 98 | 72 | 58 | 0 |
|--|-----|----|----|----|---|

7.2.2 Custos de tratamento

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 Tabela 18 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador para o Cenário 1, onde há a aquisição do medicamento no mercado nacional. A Tabela 19 apresenta os custos, ano a ano, no Cenário 2, onde a aquisição do medicamento é feita por importação direta.

Para ambos os cenários, foi utilizado a curva de descontinuação do tratamento com vutrisirana sódica. Desta forma, os pacientes não permanecem continuamente em tratamento com o medicamento, mas vão gradualmente o deixando, conforme a curva modelada pelo tempo em tratamento.

Tabela 18. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 1.

| Tratamento | Ano 1 | Ano2 | 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 |

Tabela 19. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento por paciente (em R\$) – Cenário 2.

| Tratamento | Ano 1 | Ano2 | 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 |

Para melhor entender as incertezas sobre os parâmetros de estimativas pontuais utilizadas, foram realizadas algumas análises de cenário 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 (30% a 70%) e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (50% a 100%)
- Prevalência: considerando o limite inferior definido por Schmidt et al., 2018 (623; 0,29 por 100 mil habitantes)(6).

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

- Taxa de diagnóstico: variação de $\pm 20\%$ (11,7% e 17,5%);
- Aumento da taxa de diagnóstico: variando entre 0% e 10%;

7.2.3 Resultados

Considerando os pressupostos informados anteriormente, foi calculado um impacto orçamentário para os cenários 1 e 2, além dos cenários alternativos que utilizou parâmetros chaves para sensibilizar a análise.

Cenário 1 – Preço proposto com base PMVG18%

Tabela 20. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).

| Cenário 1 | 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: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

A análise de impacto orçamentário, no Cenário 1, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 85,3 milhões no primeiro ano após a incorporação. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 695,5 milhões, Tabela 20.

Cenário 2 – Preço proposto com base por importação direta

Tabela 21. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).

| Cenário 2 | 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 |

A análise de impacto orçamentário, no cenário 2, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 61,7 milhões no primeiro ano após a incorporação. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 495,2 milhões, Tabela 21.

Uma análise de diversos cenários usou uma variação de parâmetros chave e a tabela abaixo mostra o impacto orçamentário acumulado em 5 anos nos diversos cenários simulados.

Tabela 22. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

| Cenário 1 | Limite inferior | Limite superior |
|-----------|-----------------|-----------------|
|-----------|-----------------|-----------------|

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

| | | |
|---|-----------------|-----------------|
| Participação de mercado (30-70% e 50-100%) | 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 |
| Cenário 2 | Limite inferior | Limite superior |
| Participação de mercado (30-70% e 50-100%) – Cenário 2 | 376.308.600 | 606.209.995 |
| Prevalência (0,29 por 100 mil) – Cenário 2 | 60.757.413 | - |
| Taxa de diagnóstico (11,7%-17,5%) – Cenário 2 | 396.181.242 | 594.271.863 |
| Crescimento do número de diagnosticados (0%-10%) – Cenário 2 | 432.280.221 | 565.610.072 |

No Cenário 1, considerando os diferentes cenários propostos, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ 85,3 milhões e R\$ 851 milhões acumulados em 5 anos. Para o Cenário 2, esta variação foi de R\$ 60,7 milhões até 606 milhões. Esta variação é ampla pois a tecnologia tem um custo anual por paciente muito alto e qualquer alteração no número de pacientes na coorte elegível impacta de forma significativa no orçamento final.

Há três pontos que devem ser levados em consideração, para entender que a estimativa da AIO pode estar subestimada.

Em primeiro é em relação ao método usado para estimar a população de pacientes com amiloidose hATTR. Para identificar a taxa de diagnóstico, o demandante somou o número de pacientes de 4 estudos nacionais (Machado-Costa *et al.*, 2023 (435 pacientes)(31); Waddington-Cruz *et al.*, 2019 (160 pacientes)(30); Sequeira *et al.*, 2022 (88 pacientes)(29); Fernandes *et al.*, 2022 (57 pacientes))(28), e, obteve um total de 740 pacientes que dividido pela estimativa de pacientes de hATTR no Brasil, 5.078 indivíduos, chegou a taxa de diagnóstico de 14,6%. No entanto, há um erro na contagem de pacientes, no estudo de Serqueira e cols., 2022(29) o número de pacientes é de 108 e não 88, aumentando a taxa para 15%.

Em segundo, está o uso de dados seletivos para identificar uma taxa de diagnóstico, sendo que a população total de 5.078 pacientes usado como denominador do cálculo, estimado pelo estudo de Schmidt e cols., 2018(6), é o limite superior da estimativa, sendo que o limite inferior é de 623 pacientes, levando a taxa para mais de 100%, que corrobora com a citação dos autores que classificaram a qualidade, da estimativa, como de muito baixa qualidade. Adicional as estimativas de baixa qualidade e dado seletivo, a metodologia de somar os indivíduos que foram identificados nos estudos é de baixa qualidade, pois somar pacientes envolvidos em estudos não estima o total de pacientes diagnosticados. Desta forma, esta taxa de diagnóstico pode estar subestimada.

Em terceiro, está a estimativa da distribuição dos pacientes hATTR em estágio 2, taxa de 25% que foi retirado do estudo de Sequeira e cols., 2022(29), no entanto esta taxa pode estar subestimada. No estudo de HELIOS-A o grupo

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

placebo tinha 43% dos pacientes em estágio 2 da doença, o estudo de Benson e cols., 2018(13) tinham distribuição de 32,5% de pacientes no estágio 2 da doença.

Desta forma, o número total de pacientes elegíveis pode estar subestimado em relação ao utilizado na análise do impacto orçamentário realizado pelo demandante.

Para melhor entender o impacto orçamentário, um cenário adicional foi realizado pela Conitec usando dados de secretarias de saúde que contribuíram com dados de pacientes que solicitaram, por via judicial, tecnologia concorrente para a mesma indicação da vutrisirana sódica, que é de 118 pacientes, considerando o cenário 1 que utiliza o preço proposto com desconto sobre o preço PMVG 18%. Para este exercício utilizamos a uma base de pacientes, calculada pela taxa de participação de mercado, iniciando com 38%.

Tabela 23. Análise do impacto orçamentário com estimativa de pacientes elegíveis, levantados pela Conitec.

| Tratamento | Ano 1 | Ano2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| n. de pacientes Estágio II | 311 | 312 | 315 | 316 | 318 | |
| Pacientes em tratamento Bsc | 193 (62%) | 156 (50%) | 110 (35%) | 86 (27%) | 0 (0%) | |
| Custo tratamento Bsc | R\$ 10.577 | R\$ 10.483 | R\$ 9.913 | R\$ 9.061 | R\$ 8.058 | |
| Custo total Bsc | R\$ 2.041.361 | R\$ 1.635.348 | R\$ 1.090.430 | R\$ 779.246 | R\$ 0 | R\$ 5.546.385 |
| Pacientes em tratamento Vutrisirana | 118 (38%) | 156 (50%) | 205 (65%) | 230 (73%) | 318 (100%) | |
| Custo tratamento Vutrisirana | R\$ 1.216.132 | R\$ 1.144.761 | R\$ 994.745 | R\$ 773.381 | R\$ 543.760 | |
| Custo total Vutrisirana | R\$ 143.503.576 | R\$ 178.582.716 | R\$ 203.922.725 | R\$ 177.877.630 | R\$ 172.915.680 | R\$ 876.802.327 |
| Custo incremental | R\$ 141.462.215 | R\$ 176.947.368 | R\$ 202.832.295 | R\$ 177.098.384 | R\$ 172.915.680 | R\$ 871.255.942 |

Fonte: Elaborado pela Conitec

Nesta nova simulação, no contexto do preço proposto no Cenário 1 e considerando o número de pacientes que a Conitec identificou como potenciais usuários neste ano de 2024, mantendo os pressupostos do demandante em relação a taxa de participação do mercado, foi identificado o número total de pacientes com amiloidose hATTR em fase II e assim pode-se calcular o impacto orçamentário incremental.

O impacto orçamentário incremental ficou substancialmente maior, 65%, do que o estimado no primeiro ano pelo demandante, aproximadamente R\$ 141,4 milhões e no acumulado em 5 anos houve um aumento de 75%, com um incremento de aproximadamente de R\$ 871,2 milhões.

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

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do medicamento vutrisirana sódica em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹, *Canada's Drug Agency (CAD)*² e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*³. Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹:

O NICE recomendou a incorporação em 2024.

- *Canada's Drug Agency (CAD)*²

O CAD incorporou em 2024

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*³:

Incorporou em 2023

Relatório preliminar

¹ Disponível em <https://www.nice.org.uk/>

² Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

³ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II. A busca foi realizada em julho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E85.1 (Amiloidose heredofamiliar neuropática), fases de estudo 2, 3, 4(32)
- ClinicalTrials: Amyloid Neuropathies, Familiar | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies(33).
- Cortellis: Current Development Status (Indication (Familial amyloid neuropathy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))(34).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (32,35,36).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (Tafamidis; Portaria Conjunta nº 22, de 2 de outubro de 2018). Cabe ressaltar que o medicamento preconizado pelo PCDT atende somente os pacientes com estágio 1 da doença. Também foram excluídas as tecnologias que foram ou que estão sendo avaliadas pela Conitec (Patisirana, não incorporada – outubro/23; Inotersena, com recomendação preliminar desfavorável)(37).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia potencial para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia, Quadro 8.

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em análise |
|-----------------|--|----------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Eplontersena | Modulador da transtirretina (Inibidor do gene TTR) | Subcutânea | Fase 3 ^{a, b, c} | Anvisa e EMA: sem registro |

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

| | | | | |
|--|--|--|--|------------------------------|
| | | | | FDA: registrado (12/2023) |
|--|--|--|--|------------------------------|

FDA: registrado (12/2023)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em julho de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Completo

^b Não recrutando mais

^c Recrutando

A eplontersena é um modulador da transtirretina (inibidor do gene TTR) que foi desenvolvido para o tratamento da polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina. No FDA, o medicamento está aprovado para o tratamento da polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina em adultos. Destaca-se que a aprovação da tecnologia pela agência regulatória americana não é restrita para o estágio II da doença. Na EMA a decisão regulatória está prevista para o segundo semestre de 2024. O Brasil possui estudos de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira. No *National Institute For Health And Care Excellence (NICE)* a tecnologia possui um relatório em desenvolvimento para avaliar a eficácia clínica e o custo-efetividade do medicamento para o tratamento da amiloidose hereditária por transtirretina. Cabe informar que o medicamento também está sendo desenvolvido para cardiomiopatia amiloide mediada por transtirretina(32–38).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da evidência disponível sobre eficácia e segurança da vutrisirana sódica no tratamento de pacientes adultos hATTR é baseada em um único ensaio clínico de fase III, não randomizado, aberto. A qualidade da evidência para os diversos desfechos analisados, de acordo com a ferramenta GRADE, identificadas alto risco de viés e qualidade baixa para o contexto desta solicitação de incorporação. No entanto, é possível identificar que vutrisirana sódica modifica o curso da neuropatia, estabilizando a progressão da doença e melhor a qualidade de vida, mas a magnitude de efeito é incerta.

Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE e uma ACU, empregando-se um modelo de Markov, os resultados mostram que o uso da vutrisirana sódica resultaria em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custo incremental de R\$ 1.722.549/AV ganho e R\$ 1.566.661/AVAQ por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *Lifetime* (máximo de 25 anos). Limitações importantes estão relacionada aos pressupostos do modelo e a transparência dos dados utilizados no modelo.

Dados de transição não estão públicos no ensaio clínico citado, não foi identificado em material suplementar da publicação. Foi citado estudo HELIOS-A, mas foi referenciado um documento, escrito em

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

Alemão (Referência 96 - *Alnylam Germany GmbH. Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022*), mas neste documento não há dados de transição. Desta forma, não está claro qual a fonte os dados de transição descrito no Dossiê. Desta forma é necessário que os dados de transição utilizados no modelo sejam justificados e descrito a fonte de forma clara e objetiva. Além disso, na análise de sensibilidade não é possível entender de onde foram retirados os dados de variabilidade e precisão utilizados no modelo (ex. IC95% das probabilidades de transição dos estados)

Além disso, o modelo assume que não existe possibilidade do grupo não vutrisirana melhorar, mas o estudo mostra que o grupo placebo teve melhora em parte de sua coorte, tanto na análise do mNIS+7 como na qualidade de vida. Além disso, o modelo assume que as probabilidades de transição entre os estados PND são iguais, e esta premissa utilizada no modelo, não parece real, pois na perspectiva da vida real, principalmente para os estados mais graves, classificados como PND IV para o estado PND III. Esta premissa é assumida como limitação do modelo, pois não há fontes de origem deste pressuposto.

A AIO foi estimada em um modelo simplificado, levando em consideração a população estimada, os custos do tratamento e a taxa de descontinuação, em um horizonte temporal de 5 anos. Como não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência no Brasil, o demandante usou metodologia e estimativas que podem ter subestimado o impacto orçamentário.

Para identificar a taxa de diagnóstico, o demandante somou o número de pacientes de 4 estudos nacionais (Machado-Costa et al., 2023 (435 pacientes); Waddington-Cruz et al., 2019 (160 pacientes); Sequeira et al., 2022 (88 pacientes); Fernandes et al., 2022 (57 pacientes)), e, obteve um total de 740 pacientes que dividido pela estimativa de pacientes de hATTR no Brasil, 5.078 indivíduos, chegou a taxa de diagnóstico de 14,6%.

No entanto, há um erro na contagem de pacientes, no estudo de Sequeira e cols., 2022 o número de pacientes é de 108 e não 88, aumentando a taxa para 15%. Além disso, o total de 5.078 pacientes usado como denominador do cálculo, é o limite superior da estimativa, sendo que o limite inferior é de 623 pacientes, levando a taxa para mais de 100%, que corrobora com a classificação que os autores deram para os dados da estimativa de muito baixa qualidade. Adicional as estimativas de baixa qualidade e dado seletivo, a metodologia de somar os indivíduos que foram identificados nos estudos é de baixa qualidade, pois somar pacientes envolvidos em estudos não estima o total de pacientes diagnosticados. Desta forma, esta taxa de diagnóstico pode estar subestimada.

Para a distribuição dos pacientes hATTR estágio 2, foi utilizado a taxa de 25% (IC95% 17 a 33%) do estudo de Sequeira e cols., 2022, no entanto esta taxa pode estar subestimada, no estudo de HELIOS-A o grupo

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

placebo tinha 43% dos pacientes em estágio 2 da doença, e o estudo de Benson e cols., 2018 tinham distribuição de 32,5% de pacientes no estágio 2 da doença. Desta forma, o número total de pacientes elegíveis deve estar subestimado em relação ao utilizado na análise do impacto orçamentário.

A nova simulação, o impacto orçamentário incremental ficou substancialmente maior, 65%, do que o estimado no primeiro ano pelo demandante, aproximadamente R\$ 141,4 milhões e no acumulado em 5 anos houve um aumento de 75%, com um incremento de aproximadamente de R\$ 871,2 milhões.

Relatório preliminar

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 54/2024 esteve aberta durante o período de 19 a 29 de julho do mesmo ano, e recebeu 10 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante foi diagnosticado com PAF-TTR estágio 1 em maio de 2018. A sua mutação genética (Ile127Val) é considerada mista, pois ataca o sistema nervoso periférico e autônomo e o coração. Em sua família, 56 pessoas receberam o diagnóstico, sendo que oito já foram a óbito em decorrência dela.

Iniciou o tratamento com o uso do tafamidis (de outubro de 2018 a setembro de 2021). Avaliou negativamente a experiência, tendo em vista que avançou para o estágio 2 da doença durante o período de tratamento. Na ocasião, passou a apresentar sintomas de constipação, diarreia, formigamento nos pés, dificuldade de mobilidade dos membros superiores e a usar bengala para locomoção.

Assim, substituiu o tafamidis pelo patisirana (de setembro de 2021 a novembro de 2023). Considerou que o medicamento alcançou melhora significativa em vários aspectos, tendo em vista que voltou a deambular sem a necessidade de auxílio e readquiriu movimentos e funções que havia perdido, com melhora sensível da qualidade de vida. Além disso, regrediu para o estágio 1 da doença. Também apresentou melhora dos indicadores dos exames de cintilografia com pirofosfato e eletroneuromiografia. Como aspectos negativos relacionados à experiência com a tecnologia, mencionou que percorria um deslocamento de 130 km (ida e volta) a cada 21 dias para realizar a infusão em ambiente hospitalar. Ademais, a infusão durava em torno de duas horas, considerando que o primeiro momento se destinava ao uso de medicamentos prévios, como corticoides, que lhe causavam eventos adversos e danos clínicos, como o aumento significativo da glicose.

Em novembro de 2023, por facilidade de uso, o participante substituiu o patisirana pelo vutrisirana. No momento, avaliou que ambos se baseiam no mesmo princípio, ou seja, o RNA de interferência. Informou que o vutrisirana manteve o controle da doença alcançado com o patisirana, mas acrescentou as seguintes vantagens: trata-se de uma injeção subcutânea realizada a cada três meses; não apresenta problemas relacionados à pré-medicação; em decorrência do maior intervalo de tempo, conseguiu gerenciar melhor a entrega do medicamento pela seguradora de saúde; e alcançou maior estabilidade emocional. Relatou que consegue ter uma vida normal, como exemplo, mencionou que realiza atividades rurais com frequência e continua trabalhando.

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

Por fim, o representante alertou sobre a gravidade da doença e a relevância de tecnologias que conseguem impedir o seu desenvolvimento.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 134ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de outubro de 2024, após longa discussão da metodologia das evidências, entenderam que há benefício da vutrisirana sódica em relação ao grupo placebo, para melhora do quadro clínico e da qualidade de vida, mas com a magnitude de efeito incerta, e, ainda frente aos valores de custo-efetividade elevados, com uso de dados sem transparência e análise do impacto orçamentário incerta, deliberaram, por decisão unânime, que o tema fosse encaminhado à consulta pública com parecer desfavorável à incorporação ao SUS da vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio 2.

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

13. CONSULTA PÚBLICA

Em processo...

13.1 Descrição de participantes

13.2 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

13.3 EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

13.3.1. Experiências positivas com a tecnologia em avaliação

13.3.2. Experiências negativas com a tecnologia em avaliação

13.4. Contribuições Clínicas

13.5. Contribuições relacionadas a estudos econômicos

13.6. Contribuições técnico-científica

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após contribuições e discussão da consulta pública

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

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após contribuições e discussão da consulta pública

Relatório preliminar

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

16. REFERÊNCIAS

1. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Mar 26];289(3):268–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929754/>
2. Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, Hawkins PN, Lasek-Bal A, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland - genetic and clinical presentation. *Neurol Neurochir Pol* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2024 Mar 26];54(6):552–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373035/>
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 26];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425518/>
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. 2018 [cited 2024 Mar 26]; Available from: <http://conitec.gov.br>
5. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. [cited 2024 Mar 26]; Available from: <http://conitec.gov.br>
6. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Sep 19];57(5):829–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211930/>
7. 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* [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2024 Sep 19];26(sup1):53–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343314/>
8. 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* [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2024 Mar 26];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893208/>
9. Damy T, Conceição I, García-Pavía P, Gillmore J, Jandhyala R, Sabbat J, et al. A simple core dataset and disease severity score for hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 26];28(3):189–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042016/>

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

10. Dyck PJB, Kincaid JC, Wiesman JF, Polydefkis M, Litchy WJ, Mauermann ML, et al. mNIS+7 and lower limb function in inotersen treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 13];62(4):502. Available from: [/pmc/articles/PMC7540053/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35875890/)
11. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7lonis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Mar 26];56(5):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063170/>
12. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Mar 26];38(3):478–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7668839/>
13. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2024 Mar 26];379(1):22–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972757/>
14. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Mar 26];9(1):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052096/>
15. 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* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 19];30(1):18–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35875890/>
16. 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* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 19];12(5):1759–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37523143/>
17. 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* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Sep 19];26(2):397–410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38321786/>
18. Luigetti M, Quan D, Berk JL, Conceição I, Misumi Y, Chao CC, et al. Impact of Baseline Neuropathy Severity on Vutrisiran Treatment Response in the Phase 3 HELIOS-A Study. *Neurol Ther* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Sep 19];13(3):625–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38512694/>
19. 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*

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

- Pharmacother [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 19];24(10):1205–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37219406/>
20. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2024 Sep 19];379(1):11–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972753/>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
22. 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 [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 20];30(1):18–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35875890/>
23. Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Sep 20];15(5):708–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867780/>
24. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 20];19(1):1–7. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
25. Overview | Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10>
26. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2024 Sep 20]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
27. Ministerio da Saúde. Brasil. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 20]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
28. Fernandes F, De Alencar Neto AC, 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 [Internet]. 2022 Mar 7 [cited 2024 Sep 20];118(2):422–32. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/C8CL8wvRXg9bs3R5Pbcpkcv/>
29. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, de Azevedo FR, Sayegh RSR, Pedrosa RC, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of

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

- patients from a reference center. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 20];80(3):262–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755769/>
30. 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 [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Sep 20];77(2):96–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810593/>
31. 2023 PNS Annual Meeting - Copenhagen, 17-20 June 2023. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 20];28 Suppl 4:S3–254. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37807672/>
32. ANVISA. Pagina inicial da ANVISA [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
33. ClíicalTrials.gov. Pagina inicial ClíicalTrials.gov [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
34. Cortellis Clarivate Analytics. “Drug Report” [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
35. Food & Drug Administration. Página inicial do FDA [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: www.fda.gov
36. European Medicines Agency. Página inicial da EMA [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
37. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Página Inicial da Conitec [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
38. National Institute for Health and Care Excellence. Página inicial do NICE [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk>

ANEXO 1

Relatório preliminar

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136