

NOTA TÉCNICA Nº 0762/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5035239-51.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 13/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 25/02/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/07/1959 – 65 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR - PAF – Relacionada ao gene TTR – CID 10 E85.1

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;** Não fornecido
- (b) **Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;** Não há medicamentos no SUS disponíveis para o tratamento etiológico da doença nesta apresentação clínica.
- (c) **comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;** Na avaliação da CONITEC (Brasil, 2024), 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.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado; Vide item B

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
Vutrisirana – Amvuttra – Injetável. 25mg/0,5ml a cada 3 meses por tempo indeterminado.	VUTRISIRANA SÓDICA	1936100040016	não	Não há medicamentos no SUS disponíveis para o tratamento etiológico da doença	não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
Vutrisirana	AMVUTTRA	SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA	50 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	550446.64	1 ampola a cada 3 meses por tempo indeterminado	2.201.786,56
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						2.201.786,56
MÉDICO PRESCRITOR			SAÚDE SUPLEMENTAR			

RÉU: SAUDE PUBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência janeiro 2025

4.3. Recomendações 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.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Avaliação da CONITEC (Brasil, 2024): “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. Nessa análise, 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 as 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 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.

5.2. Evidências de benefício

Melhora da funcionalidade e da qualidade de vida.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

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. 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. Entende-se que há necessidades não atendidas na população afetada pela doença e a matéria encontra-se sob consulta pública, com possibilidade de reversão.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vutrisirana no tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II. Relatório de recomendação. Brasília, 2024.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia,

a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos

federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP