

NOTA TÉCNICA Nº 3898/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000548-72.2025.4.03.6133
- 1.3. Data da Solicitação: 23/05/2025
- 1.4. Data da Resposta: 01/07/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 07/03/1982 – 43 anos
- 3.2. Sexo: Feminino
- 3.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 3.4. Histórico da doença: Amiloidose Hereditária relacionada à Transtirretina (hATTR), CID-10 E85.1

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

5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
VUTRISIRANA (Amvuttra) – Tomar 25mg, por via subcutânea, a cada 3 meses.	Vutrisirana	Sim	Não	Manejo sintomático da doença. No âmbito do SUS, o tratamento disponível (tafamidis), só contempla pessoas com o estágio inicial da doença.	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
VUTRISIRANA 25mg/0,5ml	AMVUTTRA	SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA	50 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	R\$ 508.246,46	01 dose a cada 3 meses	R\$ 2.032.985,84
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, Conforme Sumula nº 60 do STF.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 06/2025

5.3. Recomendações da CONITEC: Aos 16 (dezesesseis) dias do mês de dezembro de 2024, na 22ª Reunião Extraordinária da Conitec, reuniu-se o Comitê de Medicamentos e os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar **a não incorporação** da vutrisirana para o tratamento de pacientes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II. Mesmo após ampla discussão e entendendo a necessidade médica, a eficácia do medicamento e os esforços da empresa com o desconto apresentado, foi considerado que os resultados apresentados pela avaliação econômica tornam a tecnologia não sustentável para o SUS.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

As Doenças raras são definidas como doenças com baixa frequência em uma população. Os critérios de incidência/prevalência para definir uma doença como rara variam entre regiões. O Ministério da Saúde do Brasil utiliza como critério para classificar uma doença como rara o parâmetro estabelecido pela Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. De acordo com o documento, uma doença é considerada rara quando afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos na população (aproximadamente 1,3:2000).

As doenças ultrarraras são definidas no Brasil, de acordo com a resolução CNS nº 563/17, como as doenças com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes. Diante da baixa incidência das doenças raras, no que tange ao seu tratamento, existem importantes limitações para produção de evidências científicas de alta qualidade à luz do que propõe a Medicina Baseada em Evidências (MBE). Assim, as exigências para medicamentos para doenças raras não alcançariam o mesmo parâmetro de comprovações científicas robustas exigidos para doenças prevalentes, como grandes ensaios clínicos controlados e revisões sistemáticas com metanálise, considerados os melhores níveis de evidência segundo a MBE. Deve-se, portanto, considerar, nos casos de doenças raras, evidências hierarquicamente inferiores como estudos observacionais sistemáticos, pesquisas qualitativas pré-existentes e ad hoc, bem como a utilização de modelos de estudo adequados e adaptados a populações pequenas (small clinical trials). Quanto à análise para incorporação de tratamentos ao sistema público, é fundamental considerar que não é possível que se estabeleça, com o mesmo nível de certeza estatística, o perfil de custo-efetividade de um tratamento para doença rara. Diante do cenário das doenças raras e ultrarraras, é mais frequente a incerteza das intervenções, contudo, não há que se dizer que se deve abrir mão da qualidade das evidências, mas reconhecer a incerteza existente sobre os efeitos de intervenções e que a decisão muito provavelmente será mais pautada por outros critérios do que por evidências.

Amiloidoses sistêmicas

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos. Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas

as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR).

A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, esta última ligada ao depósito tecidual de TTR nativa, há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR. As mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante. As diferentes mutações geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo. A mutação mais comum é a p.Val30Met, que promove idade de início geralmente em média aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante. Já dentro do espectro de possibilidades de combinações de lesões sistêmicas, a mutação p.Ile122Val leva a um início mais tardio, em torno dos 50 anos, com cardiopatia predominante. Entre estes dois extremos, diversas mutações e diferentes fenótipos combinados são encontrados.

As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR). A presença de um desses quadros, ou da combinação dos mesmos, em presença de disautonomia, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante, levanta a suspeita clínica de uma amiloidose por TTR. Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide. Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre, explicando o quadro clínico que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo e motora completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatoria numa evolução para óbito em média de 10 anos.

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose. Podemos dividir em 2 seguimentos, o medicamentoso (Tafamidis, Inotersana, Diflunisal e o Patisiran) e não medicamentoso (transplante hepático). O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença. Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser

realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento.

Vutrisirana sódica

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Outros medicamentos para o sistema nervoso.

b. Nomes comerciais

Amvuttra[®]

c. Indicações

O medicamento vutrisirana sódica é indicado para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) em adultos (com 18 anos ou mais).

d. Recomendação desfavorável da CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 964, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 11, de 18 de fevereiro de 2025 com a decisão final de não incorporar a vutrisirana sódica para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estágio II, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A CONITEC adota um limiar de custo-efetividade para decidir sobre a incorporação de tratamentos ao SUS, e para as doenças raras é considerado um limiar alternativo que pode chegar a 3x o limiar estabelecido para os agravos mais prevalentes. Já para os tratamentos de doenças ultrarraras não há proposição de limiar custo-efetividade para incorporação ao SUS.

Da avaliação da CONITEC (Brasil, 2025): “Foram incluídos quatro estudos, um ensaio clínico de fase III, não randomizado, aberto controlado por placebo (HELIOS-A) com seguimento 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 de qualidade de vida, 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 e 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 externo, o grau de certeza da evidência foi considerado moderado.

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 anos de vida (AV ganhos) e anos de vida ajustados pela qualidade de vida (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 dos resultados encontra-se na modelagem, em relação aos pressupostos assumidos, como retorno ou não entre os estados do modelo, e as probabilidades mantidas entre os estados e nos dados utilizados no modelo que não foram identificados na referência citada. Desta forma, os valores obtidos nos resultados podem ser substancialmente diferentes daqueles apresentados pelo demandante, necessitando de justificativa pelo demandante dos pontos críticos do modelo.

Avaliação de impacto orçamentário: Para a análise de impacto orçamentário (AIO), foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a incorporação de uso do vutrisirana para 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. No entanto, os pressupostos utilizados não podem ser considerados válidos, e estimativas de dados utilizados carregam fragilidade em relação à qualidade e seletividade dos dados. Desta forma, nova simulação com cenário mais conservador foi realizada pela Conitec. Assim, o impacto orçamentário incremental ficou substancialmente maior, 65%, do que o estimado no primeiro ano pelo demandante, com valores de aproximadamente R\$ 141,4 milhões no primeiro ano e no acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 871,2 milhões.

Experiência internacional:

A agência de avaliação de tecnologias inglesa, o NICE, recomendou o uso do 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.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

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

6.3. Parecer

- () Favorável
(x) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

A avaliação clínica demonstra benefício, porém a CONITEC considerou inviável para a sustentabilidade do SUS a incorporação do medicamento, com decisão final de não incorporação do mesmo. No âmbito do SUS, o tratamento disponível (tafamidis), contempla pessoas com o estágio inicial da doença.

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

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(x) NÃO

6.5. 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 N 964. Brasília, 2025

6.6. 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.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo 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