



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 1934/2024/ASPAR/MS

Brasília, 26 de dezembro de 2024.

A Sua Excelência o Senhor

Deputado Federal Luciano Bivar

Primeiro-Secretário da Câmara dos Deputados

Referência: Requerimento de Informação nº 4135/2024

Assunto: Informações sobre o tratamento para amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 404/2024, proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, referente ao **Requerimento de Informação nº 4135/2024**, de autoria do Deputado Federal Diego Garcia (REPUBLICANOS/PR), por meio do qual são requisitadas informações sobre o tratamento para amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sirvo-me do presente para encaminhar as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, por meio da Nota Técnica nº 417/2024-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0044708602) e da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (0045210462).
2. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.
3. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

SWEDENBERGER DO NASCIMENTO BARBOSA

Ministro de Estado da Saúde Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Swedenberger do Nascimento Barbosa, Secretário(a)-Executivo(a)**, em 30/12/2024, às 20:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045219028** e o código CRC **AF68DE28**.

Referência: Processo nº 25000.175675/2024-18

SEI nº 0045219028

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 417/2024-CITEC/DGITS/SECTICS/MS

ASSUNTO: Requerimento de Informação nº 4.135/2024 - Solicitação de informações sobre o tratamento para amiloidose hereditária relacionada a transtirretina pelo Sistema Único de Saúde – SUS.

NUP: 25000.175675/2024-18.

INTERESSADO: Câmara dos Deputados – Deputado Diego Garcia.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações sobre o processo de incorporação de medicamentos para tratamento da amiloidose hereditária relacionada a transtirretina.

II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação nº 4.135/2024 (0044510279), de 12/11/2024, que solicitou os seguintes esclarecimentos:

- “1. Quais tratamentos, tanto com intervenções medicamentosas quanto com abordagens não medicamentosas, são oferecidos pelo SUS para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina, considerando o tipo e o estágio da doença?*
- 2. Há registro de falta de suprimentos para os tratamentos oferecidos pelo SUS para essa doença?*
- 3. Existem novas terapias em avaliação para serem incorporadas ao SUS no tratamento de pacientes? Quais são essas terapias?*
- 4. Diante das recomendações desfavoráveis constantes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias sobre terapias específicas para o tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR), frente a uma possível não incorporação dos tratamentos em análise neste momento, e a rigorosidade dos novos critérios impostos pelo STF para o fornecimento de medicamentos por judicialização (principal via de acesso desses pacientes), quais ações o governo pretende realizar para prestar assistência aos pacientes com PAF-TTR em estágio 2 não atendidos pelos tratamentos disponíveis no SUS?*

5. Quantos pacientes em estágio 2 da doença estão sendo atendidos pelo SUS? Desses pacientes em estágio 2, quantos estão em uso de tafamidis meglumina?

6. Quantos pacientes tratados com tafamidis meglumina registraram falhas terapêuticas?”.

Os autos foram encaminhados ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SECTICS/MS tendo em vista sua competência para atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec^[1].

III. DA ANÁLISE

Conforme atribuições insculpidas no art. 36 do Decreto nº 11.798^[2], de 28 de novembro de 2023, o DGITS/SECTICS/MS é responsável, dentre outras, por subsidiar a Pasta quanto à formulação de políticas, diretrizes e metas para a incorporação, alteração ou exclusão pelo SUS de tecnologias e na elaboração e atualização de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, bem como acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Conitec.

A Conitec, órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde, tem por objetivo assessorar a Pasta nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Dentro de suas competências, esta área informa o que segue. Para melhor compreensão, os questionamentos serão replicados e respondidos separadamente.

"1. Quais tratamentos, tanto com intervenções medicamentosas quanto com abordagens não medicamentosas, são oferecidos pelo SUS para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina, considerando o tipo e o estágio da doença?"

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos. Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAFTTR)^[3].

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar^[4], publicado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 22^[5], de 2 outubro de 2018, contém o conceito geral da polineuropatia amiloidótica familiar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Este Protocolo destina-se aos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I), conforme item diagnóstico e não submetidos a transplante hepático. Conforme o documento:

“7. TRATAMENTO

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.

7.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

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.

As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

7.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO COM TAFAMIDIS MEGLUMINA

O uso de tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR.

Recomenda-se o tratamento com tafamidis meglumina, uma vez que este agente apresentou um satisfatório perfil de segurança além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença. Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional.

Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis meglumina também é recomendado, pois este mostrou-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do IMC modificado e qualidade de vida dos pacientes.

Os pacientes em uso de tafamidis meglumina devem ser rigorosamente acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica.”.

O PCDT está em processo de atualização e o novo texto considerou a necessidade de ampliação de escopo e de incluir, também, a cardiomiopatia amiloidótica familiar. Assim, a proposta abordará os dois quadros clínicos das amiloidoses hereditárias associadas à TTR, quais sejam, a polineuropatia amiloidótica familiar e a cardiomiopatia amiloidótica familiar e visa a estabelecer os critérios diagnósticos, além do tratamento e o monitoramento dos pacientes com esta doença.

Adicionalmente, o PCDT preconizará o tafamidis 61 mg que foi incorporado para tratamento da cardiomiopatia por TTR, conforme Portaria SECTICS/MS nº 26/2024.

Sobre o processo de atualização, informa-se que o tema foi objeto de pauta na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 4 de outubro de 2024. Os membros do Comitê de PCDT deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo. A Consulta Pública (CP) nº 71^[6] esteve disponível de 16 de outubro a 4 de novembro de 2024 para contribuições da sociedade. Estas serão analisadas e o tema retornará ao Comitê de PCDT para recomendação final. Após, os autos serão enviados ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde - SECTICS/MS que deverá submeter a manifestação do titular da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS, conforme prevê o art. 22 do Decreto nº 7.646/2011. A portaria decisória será publicada no Diário Oficial da União.

O relatório preliminar do PCDT de Amiloidoses Hereditárias (0044804796), submetido à CP, foi juntado ao presente NUP.

"2. Há registro de falta de suprimentos para os tratamentos oferecidos pelo SUS para essa doença?"

O questionamento foge ao escopo de competências deste Departamento. Tendo em vista que a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS é responsável pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, sugere-se o contato com a área.

"3. Existem novas terapias em avaliação para serem incorporadas ao SUS no tratamento de pacientes? Quais são essas terapias?"

A Conitec está avaliando o medicamento vutrisirana sódica para tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.

O tema foi apreciado preliminarmente na 134ª Reunião Ordinária, realizada em 3 de outubro de 2024, e após os membros do Comitê de Medicamentos discutirem a 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 unanimidade, 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. A matéria está disponível na Consulta Pública nº 93^[7], de 22 de novembro a 11 de dezembro de 2024. As contribuições serão analisadas e o tema retornará ao Comitê de Medicamentos para recomendação final. Após, os autos serão enviados ao Secretário da SECTICS/MS para decisão. A portaria decisória será publicada no Diário Oficial da União.

O relatório preliminar de vutrisirana (0044804823), submetido à CP, foi juntado ao presente NUP.

"4. Diante das recomendações desfavoráveis constantes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias sobre terapias específicas para o tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR), frente a uma possível não incorporação dos tratamentos em análise neste momento, e a rigorosidade dos novos critérios impostos pelo STF para o fornecimento de medicamentos por judicialização (principal via de acesso desses pacientes), quais ações o governo pretende realizar para prestar assistência aos pacientes com PAF-TTR em estágio 2 não atendidos pelos tratamentos disponíveis no SUS?"

De acordo com o disposto na Lei nº 8.080/1990, no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, para que uma tecnologia em saúde seja fornecida pela rede pública, é necessário, via de regra:

- i) registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa;
- ii) preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, no caso de medicamentos;
- iii) que seja solicitado perante a Conitec pedido de avaliação do medicamento por algum proponente (qualquer pessoa física ou jurídica pode solicitar a análise para incorporação da tecnologia);
- iv) que ela seja analisada e recomendada pela Conitec; e
- v) que o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde - SECTICS/MS^[8] decida pela incorporação, conforme disposto no normativo supra.

Como respondido no questionamento 3, a Conitec está avaliando a vutrisirana sódica para tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II. Ademais, o PCDT de PAF, que visa a estabelecer os critérios diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes, está em atualização.

O Ministério da Saúde trabalha continuamente para atualizar e expandir a lista de medicamentos oferecidos no SUS, buscando, ao mesmo tempo, aprimorar o processo de avaliação de tecnologias em saúde. Esse esforço é sempre orientado pela medicina baseada em evidências, com o compromisso de garantir a equidade no acesso, atendendo às necessidades de saúde da população como um todo e assegurando a sustentabilidade do sistema.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu, por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde e, como objetivo, busca reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias, além de melhorar a qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Assim, sugere-se verificar manifestação da SAES/MS, área responsável por esta política na Pasta.

"5. Quantos pacientes em estágio 2 da doença estão sendo atendidos

pelo SUS? Desses pacientes em estágio 2, quantos estão em uso de tafamidis meglumina?"

O questionamento foge ao escopo de competências deste Departamento. Tendo em vista que a SAES/MS é responsável pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, sugere-se o contato com a área.

"6. Quantos pacientes tratados com tafamidis meglumina registraram falhas terapêuticas?"

O questionamento foge ao escopo de competências deste Departamento. Tendo em vista que a SAES/MS é responsável pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, sugere-se o contato com a área.

IV. CONCLUSÕES

Com base no apresentado nos itens anteriores, foram feitos esclarecimentos sobre os questionamentos do RIC nº 4.135/2024.

ANDREA BRÍGIDA DE SOUZA

Coordenadora

CITEC/DGITS/SECTICS/MS

LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN

Diretora

DGITS/SECTICS/MS

[1] De acordo com o art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SECTICS/MS.

[2] https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11798.htm#art6

[3] <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-de-amiloidoses-hereditarias-associadas-a-transtirretina>

[4] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf

[5] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2018/portariasconjuntas_22e23_2018.pdf

[6] <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2024/consulta-publica-sectics-ms-no-71-de-13-de-outubro-de-2024>

[7] <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2024/consulta-publica-sectics-ms-no-93-de-14-de-novembro-de-2024>

[8] Com a entrada em vigor do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE/MS passou a se chamar Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS/MS.



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Fontes Schluckebier Bonan, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 12/12/2024, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Brigida de Souza, Coordenador(a) de Incorporação de Tecnologias**, em 13/12/2024, às 00:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0044708602** e o código CRC **B624EBA3**.

Referência: Processo nº 25000.175675/2024-18

SEI nº 0044708602

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Doenças Raras

DESPACHO

CGRAR/DAET/SAES/MS

Brasília, 24 de dezembro de 2024.

Assunto: Requerimento de Informação nº 4135/2024 (0044510279) sobre o tratamento para amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

1. Trata-se do **Requerimento de Informação nº 4135/2024 (0044510279)**, datado de 25 de novembro de 2024, oriundo da Câmara dos Deputados por meio do qual requisita-se as seguintes informações:

1. Quais tratamentos, tanto com intervenções medicamentosas quanto com abordagens não medicamentosas, são oferecidos pelo SUS para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina, considerando o tipo e o estágio da doença?
2. Há registro de falta de suprimentos para os tratamentos oferecidos pelo SUS para essa doença?
3. Existem novas terapias em avaliação para serem incorporadas ao SUS no tratamento de pacientes? Quais são essas terapias?
4. Diante das recomendações desfavoráveis constantes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias sobre terapias específicas para o tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR), frente a uma possível não incorporação dos tratamentos em análise neste momento, e a rigorosidade dos novos critérios impostos pelo STF para o fornecimento de medicamentos por judicialização (principal via de acesso desses pacientes), quais ações o governo pretende realizar para prestar assistência aos pacientes com PAF-TTR em estágio 2 não atendidos pelos tratamentos disponíveis no SUS?
5. Quantos pacientes em estágio 2 da doença estão sendo atendidos pelo SUS? Desses pacientes em estágio 2, quantos estão em uso de tafamidis meglumina?
6. Quantos pacientes tratados com tafamidis meglumina registraram falhas terapêuticas?

2. Tendo em vista a solicitação encaminhada, esta Coordenação-Geral de Doenças Raras-CGRAR, informa:

3. **Pergunta 1: Quais tratamentos, tanto com intervenções medicamentosas quanto com abordagens não medicamentosas, são oferecidos pelo SUS para o tratamento da amiloidose hereditária mediada**

por transtirretina, considerando o tipo e o estágio da doença?

3.1. Resposta: Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar aprovado pela Portaria Conjunta Nº 22, de 2 de outubro de 2018 (0044720549) apresenta, como tratamento não farmacológico, o transplante de fígado com o objetivo de prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais. Como o fígado é o principal local de produção da proteína TTR, é esperada a interrupção da progressão da doença com a substituição do órgão. Além disso, indica que o transplante seja realizado no estágio 1 da ATTRh, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento.

3.2. As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem seguir as diretrizes do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

3.3. O tratamento medicamentoso recomendado pelo PCDT é o uso de tafamidis meglumina para a amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com ATTRh sintomática em estágio 1 e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR.

3.4. O PCDT estabelece que, após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina e os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

3.5. Vale destacar que ao paciente com amiloidose é recomendado consultas médicas com especialistas (neurologista, cardiologista, nefrologista, oftalmologista, nutrólogo e fisioterapeuta) para avaliação e acompanhamento periódico. Exames laboratoriais, eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma dentre outros.

4. Pergunta 2: Há registro de falta de suprimentos para os tratamentos oferecidos pelo SUS para essa doença?

4.1. Resposta: Informamos que a SAES não dispõe das informações solicitadas tendo em vista que esse acompanhamento e registro são realizados pelo gestor estadual/municipal, considerando os princípios de regionalização e descentralização do SUS.

5. Pergunta 3: Existem novas terapias em avaliação para serem incorporadas ao SUS no tratamento de pacientes? Quais são essas terapias?

5.1. Resposta: A SECTICS na Nota Técnica 417 (0044708602), informa que:

A Conitec está avaliando o medicamento vutrisirana sódica para tratamento de pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia em estágio II.

O tema foi apreciado preliminarmente na 134ª Reunião Ordinária, realizada em 3 de outubro de 2024, e após os membros do Comitê de Medicamentos discutirem a 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 unanimidade, 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. A matéria está disponível na Consulta Pública nº 93^[7], de 22 de novembro a 11 de dezembro de 2024. As contribuições serão analisadas e o tema retornará ao Comitê de Medicamentos

para recomendação final. Após, os autos serão enviados ao Secretário da SECTICS/MS para decisão. A portaria decisória será publicada no Diário Oficial da União.

O relatório preliminar de vutrisirana (0044804823), submetido à CP, foi juntado ao presente NUP.

6. Pergunta 4: Diante das recomendações desfavoráveis constantes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias sobre terapias específicas para o tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR), frente a uma possível não incorporação dos tratamentos em análise neste momento, e a rigorosidade dos novos critérios impostos pelo STF para o fornecimento de medicamentos por judicialização (principal via de acesso desses pacientes), quais ações o governo pretende realizar para prestar assistência aos pacientes com PAF-TTR em estágio 2 não atendidos pelos tratamentos disponíveis no SUS?

6.1. Resposta: Por tratar-se de doença rara, convém recordar que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foram aprovadas por meio da Portaria GM/MS nº. 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação Nº 2, de 28 de setembro de 2017). A Política tem entre seus objetivos a promoção do acesso aos serviços de saúde e à informação; a proposição de ações para reduzir a incapacidade causada pelas doenças raras e a organização de ações para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras.

6.2. A Coordenação-geral de Doenças Raras (CGRAR/DAET/SAES) tem realizado ações conjuntas com as demais áreas técnicas deste Ministério da Saúde no sentido de monitorar as novas tecnologias de tratamento de doenças raras, como a tecnologia em tela. Convém destacar que o Ministério da Saúde possui equipes que fazem estudos de evidências e que elaboram protocolos e diretrizes para doenças raras, incluindo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), buscando unificar procedimentos em documentos já existentes. Atualmente, existem vários PCDT voltados para doenças raras, os quais orientam médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e demais profissionais de saúde sobre como realizar o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação dos pacientes, bem como agregam com informações relativas à assistência farmacêutica no SUS. Muitas doenças raras ainda não dispõem de protocolos ou diretrizes específicas elaboradas pelo Ministério da Saúde, o que significa que a assistência e o cuidado às pessoas com tais doenças continuarão a seguir as diretrizes gerais de atenção estabelecidas no SUS, a partir das orientações recebidas nos ambulatórios especializados ou em serviços de referência.

6.3. Segundo o rito corrente, para a incorporação de novas tecnologias e medicamentos ao SUS, incluindo as doenças raras, é necessária a apresentação de estudos à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, a Conitec, os quais podem ser oriundos de empresas, organismos da sociedade civil e instituições participantes do SUS, conforme a Portaria GM/MS nº 4.228, de 06/12/2022, que dispõe sobre o processo administrativo de incorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde (SUS). Assim se estabelecerá, por meio do método científico e com transparência, quais os benefícios que se pode esperar da nova tecnologia proposta, os riscos que poderá trazer aos pacientes e *qual será o impacto orçamentário estimado para financiamento da tecnologia no SUS*.

6.4. Ainda que seja um tema pertinente ao cuidado em saúde das pessoas que vivem com amiloidose, o processo de incorporação de novas tecnologias ao SUS

foge ao escopo direto desta Coordenação-Geral e que cabe a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), a tarefa de recomendar ou não a inclusão, alteração ou exclusão de um medicamento, imunizante ou outra tecnologia em saúde no sistema público brasileiro. Ao Ministério da Saúde cabe a decisão final sobre a incorporação da tecnologia no SUS, por meio do secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

6.5. É mister destacar que os pontos de atenção habilitados do Sistema Único de Saúde ofertam e fornecem, segundo portarias e resoluções, atendimentos especializados, exames laboratoriais, e ações de promoção de saúde e prevenção, que se submetem à regulação, controle e avaliação do gestor municipal ou estadual do SUS. Dessa forma, são partilhados com os estados e municípios as responsabilidades e o financiamento das ações relativas à saúde, com vistas a promover a efetivação da PNAIPDR, mediante a conformação de uma Rede Brasileira de Doenças Raras, com articulação entre serviços e profissionais de saúde. A CGRAR tem orientado gestores e serviços de saúde sobre o modelo de atenção à saúde para as pessoas com doenças raras dentro da rede de saúde do SUS.

6.6. Salienta-se que, nos últimos meses, a CGRAR tem atendido demandas do Parlamento, do Judiciário, das organizações de pacientes, de sociedades médicas e científicas e de representantes de setores do complexo industrial e econômico da saúde, agregando esforços no sentido de promover essas iniciativas de forma equânime. Vale destacar a publicação da Portaria GM/MS nº 3.132, de 19 de fevereiro de 2024 que instituiu a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras – CTA no âmbito do Ministério da Saúde, com a finalidade de contribuir com o aperfeiçoamento e desenvolvimento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e a discussão de questões relacionadas direta ou indiretamente às doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.132-de-19-de-fevereiro-de-2024-543716614>

6.7. É importante destacar que o Ministério da Saúde, em conjunto com outras instituições responsáveis, tem se empenhado na implementação de estratégias para garantir a oferta de tratamento e cuidados especializados a pessoas com doenças raras. Embora o sistema de saúde enfrente desafios relacionados à complexidade das doenças raras, esforços têm sido feitos para garantir que o acesso a medicamentos e tratamentos essenciais seja ampliado, conforme a disponibilidade de recursos e as diretrizes legais.

6.8. Quanto à decisão do Supremo Tribunal Federal, é de nosso conhecimento que o STF tem analisado questões relacionadas à judicialização da saúde, especialmente no que se refere à responsabilidade do Estado no fornecimento de medicamentos, particularmente aqueles de alto custo, como os utilizados no tratamento de doenças raras. A decisão que restringe o fornecimento de medicamentos deve ser compreendida dentro de um contexto mais amplo, que busca equilibrar as necessidades individuais dos pacientes com a sustentabilidade orçamentária e a viabilidade do sistema de saúde pública. Assim, a restrição do STF não deve ser entendida como uma recusa ao tratamento, mas como uma medida que visa ponderar os limites orçamentários do SUS, sendo necessário, ainda, que as alternativas de tratamento sejam avaliadas de forma técnica e criteriosa.

6.9. O Ministério da Saúde está atento às demandas e preocupações expressas na moção e reafirma seu compromisso com a melhoria contínua da assistência às pessoas com doenças raras. Nesse contexto, a CGRAR vem desenvolvendo constantemente estratégias para aperfeiçoar a assistência e integrar os pacientes com doenças raras ao sistema de saúde, sempre buscando a melhor qualificação do atendimento e o acesso aos tratamentos adequados e em tempo

oportuno.

6.10. Entendemos a importância de garantir que os pacientes com doenças raras tenham acesso ao tratamento necessário e seguiremos colaborando com as partes interessadas para buscar soluções que equilibrem a promoção de justiça social e a sustentabilidade do sistema de saúde. A análise das demandas sobre o fornecimento de medicamentos será feita conforme as diretrizes do SUS e as decisões judiciais cabíveis, sempre em consonância com a legislação vigente e as avaliações técnicas de viabilidade.

7. **Pergunta 5: Quantos pacientes em estágio 2 da doença estão sendo atendidos pelo SUS? Desses pacientes em estágio 2, quantos estão em uso de tafamidis meglumina?**

7.1. Resposta: Atualmente, não dispomos de dados consolidados sobre o número exato de pacientes em estágio 2 da doença atendidos pelo SUS, nem sobre a quantidade de pacientes em estágio 2 que fazem uso de tafamidis meglumina. O Tafamidis está incorporado ao SUS apenas para o estágio tipo 1 da doença. Para o estágio tipo 2, o medicamento não foi incorporado. Cabe a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), a tarefa de recomendar ou não a inclusão, alteração ou exclusão de um medicamento, imunizante ou outra tecnologia em saúde no sistema público brasileiro. Contudo, o órgão está comprometido com o monitoramento contínuo dessas informações, em conformidade com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas vigentes, assegurando que os pacientes elegíveis recebam o tratamento adequado de acordo com as políticas de saúde pública

8. **Pergunta 6: Quantos pacientes tratados com tafamidis meglumina registraram falhas terapêuticas?**

8.1. Resposta: Em relação a falha terapêutica, o paciente deve notificar o profissional de saúde responsável por seu acompanhamento, como o médico que prescreveu o tratamento. O médico, por sua vez, deve avaliar a situação e, caso necessário, notificar a Anvisa por meio do sistema de farmacovigilância. Assim sendo, os dados poderão ser buscados junto a Anvisa.

9. Vale informar ainda, que o Ministério da Saúde possui uma página de [Doenças Raras](#), no sítio do Governo Federal, no qual consta um [Painel de Dados](#) que poderá acessar outras informações. Agradecemos a manifestação e reafirmamos nosso compromisso em adotar as providências necessárias para o atendimento das necessidades dos pacientes com doenças raras.

10. Diante do exposto, restitua-se o expediente à Coordenação Setorial de Gestão de Riscos e Integridade - (CORISC), para conhecimento e providências cabíveis.

NATAN MONSORES DE SÁ

Coordenador-Geral

Coordenação-Geral de Doenças Raras - CGRAR/DAET/SAES/MS

CARMEN CRISTINA MOURA DOS SANTOS

Diretora Substituta

Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET/SAES/MS
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS



Documento assinado eletronicamente por **Natan Monsores de Sá, Coordenador(a)-Geral de Doenças Raras**, em 24/12/2024, às 11:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Cristina Moura dos Santos, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática substituto(a)**, em 24/12/2024, às 11:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045210462** e o código CRC **6F5D3194**.

Referência: Processo nº 25000.175675/2024-18

SEI nº 0045210462



CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 404

Brasília, 25 de novembro de 2024.

A Sua Excelência a Senhora
NÍSIA TRINDADE
Ministra de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhora Ministra,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 4.111/2024	Deputada Julia Zanatta
Requerimento de Informação nº 4.121/2024	Deputado Dr. Zacharias Calil
Requerimento de Informação nº 4.125/2024	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 4.128/2024	Deputado Gustavo Gayer
Requerimento de Informação nº 4.129/2024	Deputada Laura Carneiro
Requerimento de Informação nº 4.135/2024	Deputado Diego Garcia
Requerimento de Informação nº 4.138/2024	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 4.143/2024	Deputado Ruy Carneiro
Requerimento de Informação nº 4.150/2024	Deputada Rogéria Santos
Requerimento de Informação nº 4.154/2024	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 4.156/2024	Deputado Alex Manente
Requerimento de Informação nº 4.157/2024	Deputado José Medeiros

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado LUCIANO BIVAR
Primeiro-Secretário

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/LMR



Documento assinado por:

27/11/2024 11:34 - Dep. LUCIANO BIVAR

Selo digital de segurança: 2024-VVKU-DQVL-NWUN-ANXI

Ofício 1ªSec/RI-E/nº 404 (0044658578)

SEI 25000.175675/2024-18 / pg. 16

REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO

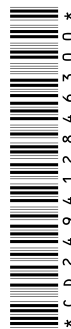
Solicita à Excelentíssima Sra. Ministra da Saúde informações sobre o tratamento para amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Senhor Presidente:

Requeiro a Vossa Excelência, com base no art. 50 da Constituição Federal e na forma dos arts. 115 e 116 do Regimento Interno, sejam solicitadas informações à Sra. Ministra da Saúde no sentido de esclarecer esta Casa sobre a disponibilização de tratamentos para amiloidose hereditária relacionada a transtirretina com polineuropatia (PAF-TTR) em estágios avançados pelo SUS.

Nesses termos, requisita-se as seguintes informações:

1. Quais tratamentos, tanto com intervenções medicamentosas quanto com abordagens não medicamentosas, são oferecidos pelo SUS para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina, considerando o tipo e o estágio da doença?
2. Há registro de falta de suprimentos para os tratamentos oferecidos pelo SUS para essa doença?
3. Existem novas terapias em avaliação para serem incorporadas ao SUS no tratamento de pacientes? Quais são essas terapias?
4. Diante das recomendações desfavoráveis constantes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias sobre terapias específicas para o tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (hATTR), frente a uma possível não incorporação dos tratamentos em análise neste momento, e a rigorosidade dos novos critérios impostos pelo STF para o fornecimento de medicamentos por judicialização



- (principal via de acesso desses pacientes), quais ações o governo pretende realizar para prestar assistência aos pacientes com PAF-TTR em estágio 2 não atendidos pelos tratamentos disponíveis no SUS?
5. Quantos pacientes em estágio 2 da doença estão sendo atendidos pelo SUS? Desses pacientes em estágio 2, quantos estão em uso de tafamidis meglumina?
 6. Quantos pacientes tratados com tafamidis meglumina registraram falhas terapêuticas?

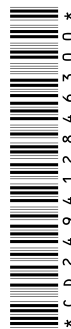
JUSTIFICAÇÃO

A amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (hATTR), também conhecida como Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), é uma doença genética rara autossômica dominante, multissistêmica, progressiva e potencialmente fatal.

Nos últimos anos, o executivo e legislativo realizaram iniciativas em conjunto com associações de pacientes e sociedade civil para discutir sobre os desafios de acesso a tratamentos para PAF-TTR, naqueles pacientes não respondedores ao tratamento disponível ou em estágios avançados ou em estágio 2 pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse sentido, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (Conitec) esteve avaliando demandas de incorporação de novos tratamentos para a doença, que receberam recomendações desfavoráveis para disponibilização no SUS, com base exclusivamente no limiar custo-efetividade.

Como indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, o *tafamidis meglumina* é o único tratamento medicamentoso disponível no SUS para o tratamento da doença. O medicamento, incorporado em 2018, é recomendado especificamente para pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio 1) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. Pacientes com estágios mais avançados da doença hoje não têm acesso aos tratamentos disponíveis no mercado.

Segundo estudos apresentados à Conitec, aproximadamente 1/3 dos pacientes



não respondem ao medicamento e estão desassistidos pelo sistema de saúde. Contribuições da perspectiva do paciente, e de profissionais, cuidadores e médicos na consulta pública também relataram casos de falha terapêutica com o uso do tafamidis. Assim, se faz necessário a avaliação de novas alternativas, considerando também a relevância de racionalizar gastos com um tratamento eficaz para todas as condições.

Os pacientes aguardam um posicionamento do governo para justificar o vazio assistencial enfrentado. Por isso, questionamos ao Ministério da Saúde quais ações poderão ser tomadas para assisti-los.

Valoramos os esforços deste ministério e da Conitec em pautar e trazer contribuições técnicas à sociedade. Assim, reforço a pertinência desses questionamentos em discutir de maneira pública e transparente, com o intuito de buscar mais dados para subsidiar políticas públicas de acesso a tratamentos para doenças raras no Brasil.

Sala das Sessões, em de 2024

Deputado DIEGO GARCIA
REPUBLICANOS





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia
Amiloidótica Familiar.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a polineuropatia amiloidótica familiar no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 320/2017 e nº 353/2018 e os relatórios de recomendação nº 339 - Janeiro de 2018 e no 371 - Agosto de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da polineuropatia amiloidótica familiar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

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

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos⁽¹⁾. 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^(2,3).

Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR)^(1,2,4). A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol^(5,6). 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^(5,7).

Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante⁽⁵⁾. 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^(8,9). 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⁽¹⁰⁻¹²⁾. Entre estes dois extremos, diversas mutações e diferentes fenótipos combinados são encontrados⁽¹³⁾.

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⁽¹⁴⁾.

Estudos epidemiológicos no norte de Portugal encontraram uma prevalência de 1/1000 e uma frequência de portador da mutação de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada área endêmica da PAF e nela, a idade média do início é de 33 anos⁽¹⁵⁾. Por outro lado, a idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada na Suécia, entre outros países⁽¹⁶⁾. Países como Japão e Suécia também são considerados como contendo áreas endêmicas de PAF^(14,17). Em estudo recente que avaliou dados extraídos de casos publicados, observou-se que dos 532 casos únicos identificados distribuídos entre 30 países, o Japão foi o mais frequente (18,6%)⁽¹⁸⁾.

Dados epidemiológicos não estão publicados sobre a população brasileira. Contudo, desde a criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello no HUCFF/UFRJ (CEPARM), em 1984, na Universidade Federal do Rio de Janeiro, observou-se um aumento no número de casos de PAF registrados. De acordo com os dados 102 pacientes com PAF foram, entre 1991 e 2011, subsequentemente avaliados no CEPARM, e destes, 77% eram provenientes do Rio de Janeiro⁽⁹⁾. Adicionalmente, dados referentes à população brasileira inscrita no *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) indicaram que dos 160 pacientes incluídos na análise, 91,9% apresentavam mutação p.Val30Met e a mediana da idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos⁽¹⁹⁾. Dados similares foram observados na casuística da Universidade de São Paulo (USP)⁽²⁰⁾, publicada em 2005, que caracterizou 44 pacientes brasileiros com PAF-TTR, 26 não-relacionados, com mutação p.Val30Met. Vinte e quatro deles foram submetidos ao transplante hepático⁽²¹⁾. A mediana de idade destes pacientes ao início dos sintomas foi de 32 anos, com idade significativamente maior no sexo feminino quando comparado com masculino (33 *versus* 27 anos)⁽²⁰⁾.

Em um estudo recente de Lavigne-Moreira *et al.*, 2018⁽²²⁾, que avaliou amostras da população brasileira com mutações em *TTR*, observou-se que a mutação p.Val30Met foi identificada em 90,6% das amostras avaliadas, enquanto sete pacientes (4,7%) apresentavam mutações patogênicas não-TTR (p.Aps38Tyr, p.Ile107Val, p.Val71Ala e p.Val122Ile) e outros sete (4,7%) eram portadores de mutações não patogênicas (p.Gly6Ser e p.Thr119Thr).

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide⁽²³⁾.

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^(14,24).

A cardiopatia também é marcante, havendo alterações na condução cardíaca precocemente, levando a bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo, e mais tardiamente cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide^(14,24).

A função renal é afetada mais tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce⁽²⁴⁾.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da clínica da PAF, por sua frequência e intensidade e pela influência negativa que tem no bem-estar dos pacientes. Importantes alterações na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Ocorrem: diarreia, constipação, náusea, vômitos e sensação de plenitude gástrica^(14,24-26).

Com relação às manifestações oculares, observam-se quadros de anisocoria, resposta lenta à luz, ou ausência de resposta pupilar. Os depósitos de amiloide podem ocorrer gerando opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces. É frequente a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando a ceratoconjuntivite^(6,14,24,27).

Destacam-se também as perturbações sexuais e esfínterianas (incontinência gradativa dos esfínteres urinário e fecal e impotência coeundi) e o emagrecimento, sendo o último uma característica progressiva e importante, habitualmente precoce e constante. Pode estar ligado às manifestações gastrointestinais, má-absorção ou perdas proteicas renais e digestivas. Constitui uma das manifestações de pior prognóstico da doença^(14,25,26,28,29).

Adicionalmente, o estudo retrospectivo de Maia *et al.*, 2014⁽³⁰⁾, indicou um comprometimento clínico do sistema nervoso central em pacientes com PAF, apesar da realização do transplante hepático, sob forma de angiopatia amiloide cerebral, e que surge com o passar do tempo, em média 15 anos após o início da doença. Sinais e sintomas focais do tipo *stroke like*, enxaqueca *like*, crises epiléticas focais e hemorragias cerebrais foram citadas⁽¹⁴⁾.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Cabe ressaltar que este Protocolo visa a estabelecer critérios para o uso de tafamidis meglumina no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), conforme estabelecido nos itens 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO e 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO, não englobando outras estratégias terapêuticas direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose, à exceção do transplante hepático.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E85.1 – Amiloidose heredofamiliar neuropática

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PAF-TTR pode ser consolidado a partir do quadro clínico determinado por especialistas na área de neurologia ou cardiologia, constatação do depósito amiloide, teste genético comprovando a mutação em *TTR* e histórico familiar da doença. Contudo, casos de sintomatologia compatível (sem outra causa demonstrada), DNA com a presença da mutação e sem história familiar conhecida também devem ser considerados^(32–35). Portanto para o diagnóstico é necessário: DNA com a presença de mutação e sintomatologia compatível^(38–41).

Clínico:

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora progressiva periférica e pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de PAF-TTR: histórico familiar de neuropatia, disfunção autonômica precoce (por exemplo: disfunção erétil ou hipotensão postural), envolvimento cardíaco (hipertrofia cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular ou cardiomiopatia), diarreia, constipação, episódios alternados de constipação e diarreia, perda de peso inexplicada, síndrome do túnel do carpo bilateral (especialmente se também está presente em membros da família), anormalidades renais (por exemplo:

albuminúria ou azotemia leve) ou opacidade do vítreo. Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores também são sinais adicionais⁽⁴²⁾.

Recomenda-se também a avaliação dos escores neurológicos funcionais, por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo NIS^(14,35).

Laboratorial:

Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente a biópsia de glândula salivar ou tecido adiposo (biópsia de pele e partes moles), por serem menos invasivas, ou de nervo ou reto (biópsia de ânus e canal anal), quando necessário. Todos os tecidos obtidos devem ser corados com vermelho-congo e examinados ao microscópio de polarização. É importante ressaltar que resultados negativos não descartam a amiloidose, e que a biópsia é altamente recomendável para determinação do início da doença^(33,34).

O diagnóstico da mutação que confirma a PAF-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do gene da TTR (identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases), que devem ser utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático. O diagnóstico genético tem um papel de destaque e não representa apenas mais um teste. Deve ser usado para detecção de portadores assintomáticos e para confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar^(33,34).

O diagnóstico pré-natal é realizado por amniocentese entre 14 e 16 semanas de gestação⁽³³⁾.

Exames complementares:

Recomenda-se a realização de testes como a eletromiografia com estudos de condução nervosa⁽³⁵⁾.

A avaliação cardíaca deve incluir: eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter⁽¹⁴⁾.

Recomenda-se ainda o monitoramento da proteinúria e função renal (ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular, proteína em urina de 24 horas).

Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial se faz com outras polineuropatias que afetem predominantemente fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como, a hanseníase e o diabetes, que são as mais importantes. Na realidade, qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF, principalmente quando não há história familiar evidente, ou quando o início é tardio^(14,24,32).

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatia desmielinizantes inflamatórias crônicas (CIDP). Apesar da CIDP serem geralmente caracterizadas por uma neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante, uma vez que um extenso dano axonal comprimento-dependente está presente, características eletrofisiológicas de PAF-TTR podem se assemelhar as observadas para CIDP, devido ao dano axonal às fibras nervosas de condução mais rápida ou devido a desmielinização secundária. Além disso, níveis da proteína TTR no líquido cefalorraquidiano podem estar elevadas em pacientes com PAF-TTR, embora de forma menos acentuada do que o observado para CIDP. Em muitos casos, uma biópsia negativa contribui para o diagnóstico errado⁽³⁶⁾.

Por fim, torna-se fundamental ainda diferenciar a forma hereditária daquela ligada ao depósito de imunoglobulina de cadeia leve e doença hematológica (amiloidose AL) cujo tratamento é totalmente diferente⁽³⁷⁾. O diagnóstico errôneo pode acontecer devido a ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcção falsa de depósitos amiloides⁽³⁶⁾.

Classificação:

Após o diagnóstico deve ser determinado o estágio da neuropatia e a extensão sistêmica da doença de forma a guiar o curso de tratamento⁽³⁵⁾.

Os três estágios de gravidade da PAF-TTR são classificados de acordo a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário⁽³⁵⁾ (**Tabela 1**).

TABELA 1 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas. Adaptado de Adams, 2016⁽³⁵⁾.

Estágio	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I (Estágio Inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas	I. Distúrbios sensitivos nas

	limitados aos membros inferiores.	extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio II (Estágio Intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio III (Estágio Avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Este Protocolo destina-se aos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I), conforme item diagnóstico deste Protocolo e, não submetidos a transplante hepático.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes previamente submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR, pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro componente da fórmula, gestantes, lactentes e pacientes em estágio intermediário e avançado da doença (estágio II e III).

6. COMITÊ DE ESPECIALISTAS/CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes diagnosticados com Polineuropatia Amiloidótica Familiar elegíveis ao tratamento com o tafamidis meglumina devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

7. TRATAMENTO

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⁽³⁸⁾.

7.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

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^(33,39).

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^(32,40,41).

As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente⁽³¹⁾.

7.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO COM TAFAMIDIS MEGLUMINA

O uso de tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR⁽⁴²⁾.

Recomenda-se o tratamento com tafamidis meglumina, uma vez que este agente apresentou um satisfatório perfil de segurança além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença^(43–45). Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional⁽⁴⁶⁾.

Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis meglumina também é recomendado, pois este mostrou-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do IMC modificado e qualidade de vida dos pacientes⁽⁴⁷⁾.

Os pacientes em uso de tafamidis meglumina devem ser rigorosamente acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica.

7.2.1.. Fármaco

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg.

7.2.2.. Esquema de administração

- Tafamidis meglumina: 20 mg por via oral, uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos.

Nota 1: Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (>65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾.

Nota 2: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito para a população pediátrica, uma vez que polineuropatia amiloide associada à TTR não é uma doença presente nesta população⁽⁴⁸⁾.

Nota 3: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito a gestantes e lactentes.

7.2.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento com tafamidis meglumina deve ser monitorado para avaliação da necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante de fígado.

Inexistem dados disponíveis sobre o uso de tafamidis meglumina após o transplante hepático⁽⁴⁸⁾.

Gestantes devem descontinuar o tratamento, podendo retomar ao tratamento após a gestação e período de lactação.

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal ou hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾. Como tafamidis meglumina não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, é recomendada precaução⁽⁴⁹⁾.

7.2.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Não progressão da neuropatia periférica
- Melhora do *status* nutricional
- Melhora da qualidade de vida

8. MONITORIZAÇÃO

Após o início do tratamento recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses.

Recomendam-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista para avaliação e acompanhamento periódico anual com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo. Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

São reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$) durante o uso de tafamidis meglumina: infecção do trato urinário, infecção vaginal, diarreia e dor abdominal superior⁽⁴⁸⁾.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar devem ser atendidos preferencialmente em serviços de atenção especializada em doenças raras, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

É necessário o estabelecimento e manutenção dos serviços especializados ou serviços de referência em doenças raras para o diagnóstico e acompanhamento da doença e para realização de testes pré-sintomáticos para familiares e dispensação dos tratamentos recomendados. Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas,

nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética (RN), nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

O Ministério da Saúde disponibiliza o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Sistema HÓRUS) e recomenda a sua utilização nas unidades que fazem a distribuição, dispensação e administração do tafamidis meglumina.

Os estados que não utilizam o Sistema HÓRUS e possuem sistema próprio de registro deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento tafamidis meglumina e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR).

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179–83.
2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;2010(1):287–94.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583–96.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817–22.
5. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(10):1491–521.
6. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227–33.
7. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5(4):288–300.
8. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116–8.

9. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(Suppl.1):65–7.
10. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet*. 1996;98:236–8.
11. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005;12(2):127–30.
12. Hamidi K, Nakamura M, Yamashita T, Benson M. Cardiac amyloidosis associated with the transthyretin Ile122 mutation in a Caucasian family. *Amyloid*. 2001;8(4):263–9.
13. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398–408.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
15. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 1995;60:512–21.
16. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994;31:351–4.
17. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59:1771–6.
18. Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Stewart M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid*. 2017;24(Suppl. 1):109–10.
19. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M-L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl.1):103–4.
20. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
21. Bittencourt P, Couto C, Farias A, Marchiori P, Massarollo P, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002;8(1):34–9.
22. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;[Epub ahead of print].
23. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431–6.
24. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):86–90.

25. Saraiva M. Alterações digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):110–9.
26. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–9.
27. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *Br J Ophthalmology*. 1997;81:295–8.
28. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):121–4.
29. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):103–9.
30. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86(2):159–67.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
32. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086–97.
33. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(2):7–21.
34. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid*. 2012;19(Suppl. 1):25–7.
35. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26.
36. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:5–9.
37. Lobato L. Classificação das Amiloidoses. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):68–73.
38. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloides héréditaires. *Press Med*. 2012;41(9):793–806.
39. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) [Internet]. Available from: <http://www.ceparm.com/>
40. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl. 1):77–83.
41. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133–41.
42. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

(CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 43 p.

43. Cruz MW, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178–83.
44. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–92.
45. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
46. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101–12.
47. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011–20.
48. Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaqel (tafamidis meglumina) [Bula]. São Paulo; 2016. p. 12.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TAFAMIDIS

Eu, _____
(nome do(a) paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de tafamidis meglumina, indicado no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- posterga a progressão da neuropatia periférica;;
- melhora a condição nutricional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos, riscos e precauções:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto não é recomendado seu uso durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula;

- doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

- mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tafamidis meglumina, e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada;

- o tafamidis meglumina não deve ser utilizado durante a amamentação, e os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis meglumina no leite; assim não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes.

- os efeitos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo os mais comuns são diarreia, dor abdominal e infecção urinária.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

BUSCA POR EVIDÊNCIAS DAS QUESTÕES DE PESQUISA ESTRUTURADAS PARA O PCDT

Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde⁽⁴⁹⁾. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2017 em todas as bases obrigatórias (*The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD). Buscas adicionais foram realizadas nas bases Orphanet e NORD, em busca de artigos e relatos de possível interesse.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde 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.

Vocabulário controlado de dados

Na concepção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente.

As estratégias de buscas encontram-se descritas abaixo:

PUBMED

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic

Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidosis, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidosis" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("tafamidis" [Supplementary Concept] OR "tafamidis meglumine" OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A"))

Resultados: 70 títulos.

▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidosis, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidosis" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III

Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis") AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Transplantations, Liver" OR "Transplantation, Hepatic" OR "Grafting, Liver" OR "Graftings, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Liver Graftings" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantations, Hepatic")

Resultados: 740 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("Congo Red"[Mesh] OR "Red Congo") OR "Biopsy/diagnosis"[Mesh]))

Resultados: 31 títulos.

▪ **TESTE GENÉTICO**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial

Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("DNA/diagnostic use"[Mesh]) OR ("Sequence Analysis, DNA"[Mesh] OR "Analyses, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analyses" OR "Sequence Analyses, DNA" OR "Analysis, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analysis" OR "Sequence Determinations, DNA" OR "Determinations, DNA Sequence" OR "Sequence Determination, DNA" OR "DNA Sequence Determinations" OR "DNA Sequencing" OR "Sequencing, DNA" OR "Determination, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Determination"))

Resultados: 581 títulos.

LILACS

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ("tafamidis")

Resultados: 0 títulos.

▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares"))

Familiares")) AND ("Liver transplantation" OR "Transplante de Hígado" OR "Transplante de Fígado")

Resultados: 3 títulos.

- **BIÓPSIA**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ((“Biopsy” OR “Biopsia” OR “Biópsia”) OR (“Congo Red” OR “Rojo Congo” OR “Vermelho Congo”))

Resultados: 7 títulos.

- **TESTE GENÉTICO**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND (“Sequence Analysis, DNA” OR “Análisis de Secuencia de ADN” OR “Análise de Sequência de DNA”)

Resultados: 0 títulos.

CRD

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO**

Amyloidosis, Familiar

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

hereditary amyloidosis AND tafamidis

Resultados: 1 título.

- **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

hereditary amyloidosis AND liver transplant

Resultados: 2 títulos.

- **BIÓPSIA**

hereditary amyloidosis AND biopsy

Resultados: 5 títulos.

- **TESTE GENÉTICO**

hereditary amyloidosis AND DNA

Resultados: 2 títulos.

ORPHANET

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

Tafamidis Resultado: 10 títulos. ▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO Transplante hepático Resultado: 0 títulos. ▪ BIÓPSIA Familial amyloid polyneuropathy Resultado: 0 títulos. Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy Resultado: 0 títulos Familial transthyretin-related amyloidosis Resultado: 0 títulos ▪ TESTE GENÉTICO Familial amyloid polyneuropathy Resultado: 0 títulos Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy Resultado: 0 títulos Familial transthyretin-related amyloidosis Resultado: 0 títulos
NORD ▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO Amyloidosis Resultado: 0 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; NORD: *National Organization for Rare Disorders*.

Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Tafamidis meglumina

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos pragmáticos;
- Envolvendo pacientes adultos, em uso de tafamidis, portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR (pacientes adultos em estágio inicial (estágio I) e pacientes que aguardam na fila do transplante hepático ou apresentam contra-indicação ao procedimento cirúrgico);
- Comparação direta ou indireta com o tratamento padrão ou placebo.

Foram excluídos os seguintes estudos:

- Registros de ensaios clínicos, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, relatos ou séries de casos;
- Estudos com pacientes pediátricos.

Transplante de fígado

Foram incluídos estudos específicos para transplante de fígado que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR;
- Para desfechos clínicos foram considerados apenas estudos com tamanho amostral acima de 20 pacientes e que não tivessem sido realizados em centros participantes do *The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry* (FAPWRT). Uma vez que o registro engloba dados clínicos de todos os centros cadastrados, optou-se por incluir os resultados referentes ao FAPWRT.

Biópsia

Foram incluídos estudos que avaliaram a acurácia da biópsia de glândula salivar, gordura abdominal, nervo e reto para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR. Biópsia renal, muscular e cardíaca não foram incluídas na revisão.

Teste de DNA

Foram incluídos estudos de acurácia diagnóstica que avaliaram o sequenciamento do DNA para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia
Amiloidótica Familiar.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a polineuropatia amiloidótica familiar no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 320/2017 e nº 353/2018 e os relatórios de recomendação nº 339 - Janeiro de 2018 e no 371 - Agosto de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da polineuropatia amiloidótica familiar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

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

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos⁽¹⁾. 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^(2,3).

Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR)^(1,2,4). A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol^(5,6). 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^(5,7).

Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante⁽⁵⁾. 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^(8,9). 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⁽¹⁰⁻¹²⁾. Entre estes dois extremos, diversas mutações e diferentes fenótipos combinados são encontrados⁽¹³⁾.

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⁽¹⁴⁾.

Estudos epidemiológicos no norte de Portugal encontraram uma prevalência de 1/1000 e uma frequência de portador da mutação de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada área endêmica da PAF e nela, a idade média do início é de 33 anos⁽¹⁵⁾. Por outro lado, a idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada na Suécia, entre outros países⁽¹⁶⁾. Países como Japão e Suécia também são considerados como contendo áreas endêmicas de PAF^(14,17). Em estudo recente que avaliou dados extraídos de casos publicados, observou-se que dos 532 casos únicos identificados distribuídos entre 30 países, o Japão foi o mais frequente (18,6%)⁽¹⁸⁾.

Dados epidemiológicos não estão publicados sobre a população brasileira. Contudo, desde a criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello no HUCFF/UFRJ (CEPARM), em 1984, na Universidade Federal do Rio de Janeiro, observou-se um aumento no número de casos de PAF registrados. De acordo com os dados 102 pacientes com PAF foram, entre 1991 e 2011, subsequentemente avaliados no CEPARM, e destes, 77% eram provenientes do Rio de Janeiro⁽⁹⁾. Adicionalmente, dados referentes à população brasileira inscrita no *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) indicaram que dos 160 pacientes incluídos na análise, 91,9% apresentavam mutação p.Val30Met e a mediana da idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos⁽¹⁹⁾. Dados similares foram observados na casuística da Universidade de São Paulo (USP)⁽²⁰⁾, publicada em 2005, que caracterizou 44 pacientes brasileiros com PAF-TTR, 26 não-relacionados, com mutação p.Val30Met. Vinte e quatro deles foram submetidos ao transplante hepático⁽²¹⁾. A mediana de idade destes pacientes ao início dos sintomas foi de 32 anos, com idade significativamente maior no sexo feminino quando comparado com masculino (33 *versus* 27 anos)⁽²⁰⁾.

Em um estudo recente de Lavigne-Moreira *et al.*, 2018⁽²²⁾, que avaliou amostras da população brasileira com mutações em *TTR*, observou-se que a mutação p.Val30Met foi identificada em 90,6% das amostras avaliadas, enquanto sete pacientes (4,7%) apresentavam mutações patogênicas não-TTR (p.Aps38Tyr, p.Ile107Val, p.Val71Ala e p.Val122Ile) e outros sete (4,7%) eram portadores de mutações não patogênicas (p.Gly6Ser e p.Thr119Thr).

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide⁽²³⁾.

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^(14,24).

A cardiopatia também é marcante, havendo alterações na condução cardíaca precocemente, levando a bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo, e mais tardiamente cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide^(14,24).

A função renal é afetada mais tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce⁽²⁴⁾.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da clínica da PAF, por sua frequência e intensidade e pela influência negativa que tem no bem-estar dos pacientes. Importantes alterações na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Ocorrem: diarreia, constipação, náusea, vômitos e sensação de plenitude gástrica^(14,24-26).

Com relação às manifestações oculares, observam-se quadros de anisocoria, resposta lenta à luz, ou ausência de resposta pupilar. Os depósitos de amiloide podem ocorrer gerando opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces. É frequente a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando a ceratoconjuntivite^(6,14,24,27).

Destacam-se também as perturbações sexuais e esfínterianas (incontinência gradativa dos esfínteres urinário e fecal e impotência coeundi) e o emagrecimento, sendo o último uma característica progressiva e importante, habitualmente precoce e constante. Pode estar ligado às manifestações gastrointestinais, má-absorção ou perdas proteicas renais e digestivas. Constitui uma das manifestações de pior prognóstico da doença^(14,25,26,28,29).

Adicionalmente, o estudo retrospectivo de Maia *et al.*, 2014⁽³⁰⁾, indicou um comprometimento clínico do sistema nervoso central em pacientes com PAF, apesar da realização do transplante hepático, sob forma de angiopatia amiloide cerebral, e que surge com o passar do tempo, em média 15 anos após o início da doença. Sinais e sintomas focais do tipo *stroke like*, enxaqueca *like*, crises epiléticas focais e hemorragias cerebrais foram citadas⁽¹⁴⁾.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Cabe ressaltar que este Protocolo visa a estabelecer critérios para o uso de tafamidis meglumina no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), conforme estabelecido nos itens 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO e 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO, não englobando outras estratégias terapêuticas direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose, à exceção do transplante hepático.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E85.1 – Amiloidose heredofamiliar neuropática

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PAF-TTR pode ser consolidado a partir do quadro clínico determinado por especialistas na área de neurologia ou cardiologia, constatação do depósito amiloide, teste genético comprovando a mutação em *TTR* e histórico familiar da doença. Contudo, casos de sintomatologia compatível (sem outra causa demonstrada), DNA com a presença da mutação e sem história familiar conhecida também devem ser considerados^(32–35). Portanto para o diagnóstico é necessário: DNA com a presença de mutação e sintomatologia compatível^(38–41).

Clínico:

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora progressiva periférica e pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de PAF-TTR: histórico familiar de neuropatia, disfunção autonômica precoce (por exemplo: disfunção erétil ou hipotensão postural), envolvimento cardíaco (hipertrofia cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular ou cardiomiopatia), diarreia, constipação, episódios alternados de constipação e diarreia, perda de peso inexplicada, síndrome do túnel do carpo bilateral (especialmente se também está presente em membros da família), anormalidades renais (por exemplo:

albuminúria ou azotemia leve) ou opacidade do vítreo. Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores também são sinais adicionais⁽⁴²⁾.

Recomenda-se também a avaliação dos escores neurológicos funcionais, por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo NIS^(14,35).

Laboratorial:

Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente a biópsia de glândula salivar ou tecido adiposo (biópsia de pele e partes moles), por serem menos invasivas, ou de nervo ou reto (biópsia de ânus e canal anal), quando necessário. Todos os tecidos obtidos devem ser corados com vermelho-congo e examinados ao microscópio de polarização. É importante ressaltar que resultados negativos não descartam a amiloidose, e que a biópsia é altamente recomendável para determinação do início da doença^(33,34).

O diagnóstico da mutação que confirma a PAF-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do gene da TTR (identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases), que devem ser utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático. O diagnóstico genético tem um papel de destaque e não representa apenas mais um teste. Deve ser usado para detecção de portadores assintomáticos e para confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar^(33,34).

O diagnóstico pré-natal é realizado por amniocentese entre 14 e 16 semanas de gestação⁽³³⁾.

Exames complementares:

Recomenda-se a realização de testes como a eletromiografia com estudos de condução nervosa⁽³⁵⁾.

A avaliação cardíaca deve incluir: eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter⁽¹⁴⁾.

Recomenda-se ainda o monitoramento da proteinúria e função renal (ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular, proteína em urina de 24 horas).

Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial se faz com outras polineuropatias que afetem predominantemente fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como, a hanseníase e o diabetes, que são as mais importantes. Na realidade, qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF, principalmente quando não há história familiar evidente, ou quando o início é tardio^(14,24,32).

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatia desmielinizantes inflamatórias crônicas (CIDP). Apesar da CIDP serem geralmente caracterizadas por uma neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante, uma vez que um extenso dano axonal comprimento-dependente está presente, características eletrofisiológicas de PAF-TTR podem se assemelhar as observadas para CIDP, devido ao dano axonal às fibras nervosas de condução mais rápida ou devido a desmielinização secundária. Além disso, níveis da proteína TTR no líquido cefalorraquidiano podem estar elevadas em pacientes com PAF-TTR, embora de forma menos acentuada do que o observado para CIDP. Em muitos casos, uma biópsia negativa contribui para o diagnóstico errado⁽³⁶⁾.

Por fim, torna-se fundamental ainda diferenciar a forma hereditária daquela ligada ao depósito de imunoglobulina de cadeia leve e doença hematológica (amiloidose AL) cujo tratamento é totalmente diferente⁽³⁷⁾. O diagnóstico errôneo pode acontecer devido a ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcção falsa de depósitos amiloides⁽³⁶⁾.

Classificação:

Após o diagnóstico deve ser determinado o estágio da neuropatia e a extensão sistêmica da doença de forma a guiar o curso de tratamento⁽³⁵⁾.

Os três estágios de gravidade da PAF-TTR são classificados de acordo a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário⁽³⁵⁾ **(Tabela 1)**.

TABELA 1 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas. Adaptado de Adams, 2016⁽³⁵⁾.

Estágio	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I (Estágio Inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas	I. Distúrbios sensitivos nas

	limitados aos membros inferiores.	extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio II (Estágio Intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio III (Estágio Avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Este Protocolo destina-se aos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I), conforme item diagnóstico deste Protocolo e, não submetidos a transplante hepático.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes previamente submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR, pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro componente da fórmula, gestantes, lactentes e pacientes em estágio intermediário e avançado da doença (estágio II e III).

6. COMITÊ DE ESPECIALISTAS/CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes diagnosticados com Polineuropatia Amiloidótica Familiar elegíveis ao tratamento com o tafamidis meglumina devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

7. TRATAMENTO

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⁽³⁸⁾.

7.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

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^(33,39).

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^(32,40,41).

As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente⁽³¹⁾.

7.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO COM TAFAMIDIS MEGLUMINA

O uso de tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR⁽⁴²⁾.

Recomenda-se o tratamento com tafamidis meglumina, uma vez que este agente apresentou um satisfatório perfil de segurança além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença^(43–45). Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional⁽⁴⁶⁾.

Para pacientes com amiloidoses associadas à TTR com mutações que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o uso de tafamidis meglumina também é recomendado, pois este mostrou-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do IMC modificado e qualidade de vida dos pacientes⁽⁴⁷⁾.

Os pacientes em uso de tafamidis meglumina devem ser rigorosamente acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica.

7.2.1.. Fármaco

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg.

7.2.2.. Esquema de administração

- Tafamidis meglumina: 20 mg por via oral, uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos.

Nota 1: Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (>65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾.

Nota 2: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito para a população pediátrica, uma vez que polineuropatia amiloide associada à TTR não é uma doença presente nesta população⁽⁴⁸⁾.

Nota 3: Tafamidis meglumina não deve ser prescrito a gestantes e lactentes.

7.2.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento com tafamidis meglumina deve ser monitorado para avaliação da necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante de fígado.

Inexistem dados disponíveis sobre o uso de tafamidis meglumina após o transplante hepático⁽⁴⁸⁾.

Gestantes devem descontinuar o tratamento, podendo retomar ao tratamento após a gestação e período de lactação.

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal ou hepático leve ou moderado⁽⁴⁸⁾. Como tafamidis meglumina não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, é recomendada precaução⁽⁴⁹⁾.

7.2.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Não progressão da neuropatia periférica

- Melhora do *status* nutricional

- Melhora da qualidade de vida

8. MONITORIZAÇÃO

Após o início do tratamento recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses.

Recomendam-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista para avaliação e acompanhamento periódico anual com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo. Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

São reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$) durante o uso de tafamidis meglumina: infecção do trato urinário, infecção vaginal, diarreia e dor abdominal superior⁽⁴⁸⁾.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar devem ser atendidos preferencialmente em serviços de atenção especializada em doenças raras, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

É necessário o estabelecimento e manutenção dos serviços especializados ou serviços de referência em doenças raras para o diagnóstico e acompanhamento da doença e para realização de testes pré-sintomáticos para familiares e dispensação dos tratamentos recomendados. Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas,

nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética (RN), nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

O Ministério da Saúde disponibiliza o Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Sistema HÓRUS) e recomenda a sua utilização nas unidades que fazem a distribuição, dispensação e administração do tafamidis meglumina.

Os estados que não utilizam o Sistema HÓRUS e possuem sistema próprio de registro deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento tafamidis meglumina e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR).

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179–83.
2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;2010(1):287–94.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583–96.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817–22.
5. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(10):1491–521.
6. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227–33.
7. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5(4):288–300.
8. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116–8.

9. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(Suppl.1):65–7.
10. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet*. 1996;98:236–8.
11. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005;12(2):127–30.
12. Hamidi K, Nakamura M, Yamashita T, Benson M. Cardiac amyloidosis associated with the transthyretin Ile122 mutation in a Caucasian family. *Amyloid*. 2001;8(4):263–9.
13. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398–408.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
15. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 1995;60:512–21.
16. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994;31:351–4.
17. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59:1771–6.
18. Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Stewart M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid*. 2017;24(Suppl. 1):109–10.
19. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M-L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017;24(Suppl.1):103–4.
20. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
21. Bittencourt P, Couto C, Farias A, Marchiori P, Massarollo P, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002;8(1):34–9.
22. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;[Epub ahead of print].
23. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431–6.
24. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):86–90.

25. Saraiva M. Alterações digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):110–9.
26. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–9.
27. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *Br J Ophthalmology*. 1997;81:295–8.
28. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):121–4.
29. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):103–9.
30. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86(2):159–67.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
32. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086–97.
33. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(2):7–21.
34. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid*. 2012;19(Suppl. 1):25–7.
35. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26.
36. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21:5–9.
37. Lobato L. Classificação das Amiloidoses. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):68–73.
38. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloides héréditaires. *Press Med*. 2012;41(9):793–806.
39. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) [Internet]. Available from: <http://www.ceparm.com/>
40. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl. 1):77–83.
41. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133–41.
42. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

(CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 43 p.

43. Cruz MW, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178–83.
44. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–92.
45. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
46. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101–12.
47. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011–20.
48. Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaqel (tafamidis meglumina) [Bula]. São Paulo; 2016. p. 12.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TAFAMIDIS

Eu, _____
(nome do(a) paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de tafamidis meglumina, indicado no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- posterga a progressão da neuropatia periférica;;
- melhora a condição nutricional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos, riscos e precauções:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto não é recomendado seu uso durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula;

- doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

- mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tafamidis meglumina, e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada;

- o tafamidis meglumina não deve ser utilizado durante a amamentação, e os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis meglumina no leite; assim não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes.

- os efeitos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo os mais comuns são diarreia, dor abdominal e infecção urinária.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

BUSCA POR EVIDÊNCIAS DAS QUESTÕES DE PESQUISA ESTRUTURADAS PARA O PCDT

Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde⁽⁴⁹⁾. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2017 em todas as bases obrigatórias (*The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD). Buscas adicionais foram realizadas nas bases Orphanet e NORD, em busca de artigos e relatos de possível interesse.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde 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.

Vocabulário controlado de dados

Na concepção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente.

As estratégias de buscas encontram-se descritas abaixo:

PUBMED

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic

Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidosis, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidosis" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("tafamidis" [Supplementary Concept] OR "tafamidis meglumine" OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A"))

Resultados: 70 títulos.

▪ **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "PolyneuriticAmyloidosis, Portuguese" OR "Portuguese PolyneuriticAmyloidosis" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III

Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis") AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Transplantations, Liver" OR "Transplantation, Hepatic" OR "Grafting, Liver" OR "Graftings, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Liver Graftings" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantations, Hepatic")

Resultados: 740 títulos.

▪ **BIÓPSIA**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("Congo Red"[Mesh] OR "Red Congo") OR "Biopsy/diagnosis"[Mesh]))

Resultados: 31 títulos.

▪ **TESTE GENÉTICO**

((("Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh] OR "Amyloid Neuropathy, Familial" OR "Familial

Amyloid Neuropathies" OR "Familial Amyloid Neuropathy" OR "Neuropathies, Familial Amyloid" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidosis" OR "Amyloidoses, Hereditary Neuropathic" OR "Amyloidosis, Hereditary Neuropathic" OR "Hereditary Neuropathic Amyloidoses" OR "Neuropathic Amyloidoses, Hereditary" OR "Neuropathic Amyloidosis, Hereditary" OR "Familial Amyloid Polyneuropathies" OR "Amyloid Polyneuropathies, Familial" OR "Amyloid Polyneuropathy, Familial" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Polyneuropathies, Familial Amyloid" OR "Polyneuropathy, Familial Amyloid" OR "Amyloid Polyneuropathy, Swiss Type" OR "Swiss Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Type II Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type II" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Portuguese Type" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type I" OR "Familial Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Polyneuritic Amyloidosis, Portuguese" OR "Amyloidoses, Portuguese Polyneuritic" OR "Amyloidosis, Portuguese Polyneuritic" OR "Polyneuritic Amyloidoses, Portuguese" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidoses" OR "Portuguese Polyneuritic Amyloidosis" OR "Portuguese Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type I Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Neuropathy Type 1" OR "Neuropathic Amyloid Syndrome" OR "Amyloid Syndrome, Neuropathic" OR "Amyloid Syndromes, Neuropathic" OR "Neuropathic Amyloid Syndromes" OR "Syndrome, Neuropathic Amyloid" OR "Syndromes, Neuropathic Amyloid" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type VI" OR "Type VI Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Jewish Type" OR "Jewish Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type IV" OR "Type IV Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type V" OR "Finnish Type Familial Amyloid Neuropathy" OR "Type V Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Neuropathy, Finnish Type" OR "Amyloid Polyneuropathy, British Type" OR "Type III Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Type III" OR "Iowa Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloid Polyneuropathy, Iowa Type" OR "British Type Amyloid Polyneuropathy" OR "Familial Amyloid Polyneuropathy, Appalachian Type" OR "Appalachian Type Familial Amyloid Polyneuropathy" OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Transthyretin Amyloidosis")) AND (("DNA/diagnostic use"[Mesh]) OR ("Sequence Analysis, DNA"[Mesh] OR "Analyses, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analyses" OR "Sequence Analyses, DNA" OR "Analysis, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Analysis" OR "Sequence Determinations, DNA" OR "Determinations, DNA Sequence" OR "Sequence Determination, DNA" OR "DNA Sequence Determinations" OR "DNA Sequencing" OR "Sequencing, DNA" OR "Determination, DNA Sequence" OR "DNA Sequence Determination"))

Resultados: 581 títulos.

LILACS

▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ("tafamidis")

Resultados: 0 títulos.

▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares"))

Familiares")) AND ("Liver transplantation" OR "Transplante de Hígado" OR "Transplante de Fígado")

Resultados: 3 títulos.

- **BIÓPSIA**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND ((“Biopsy” OR “Biopsia” OR “Biópsia”) OR (“Congo Red” OR “Rojo Congo” OR “Vermelho Congo”))

Resultados: 7 títulos.

- **TESTE GENÉTICO**

((“Amyloidosis, Familiar” OR “Amiloidosis Familiar” OR “Amiloidose Familiar”) OR ("Amyloid Neuropathies, Familiar" OR "Neuropatías Amiloides Familiares" OR "Neuropatias Amiloides Familiares")) AND (“Sequence Analysis, DNA” OR “Análisis de Secuencia de ADN” OR “Análise de Sequência de DNA”)

Resultados: 0 títulos.

CRD

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO**

Amyloidosis, Familiar

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

hereditary amyloidosis AND tafamidis

Resultados: 1 título.

- **TRANSPLANTE DE FÍGADO**

hereditary amyloidosis AND liver transplant

Resultados: 2 títulos.

- **BIÓPSIA**

hereditary amyloidosis AND biopsy

Resultados: 5 títulos.

- **TESTE GENÉTICO**

hereditary amyloidosis AND DNA

Resultados: 2 títulos.

ORPHANET

- **TAFAMIDIS MEGLUMINA**

Tafamidis Resultado: 10 títulos. ▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO Transplante hepático Resultado: 0 títulos. ▪ BIÓPSIA Familial amyloid polyneuropathy Resultado: 0 títulos. Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy Resultado: 0 títulos Familial transthyretin-related amyloidosis Resultado: 0 títulos ▪ TESTE GENÉTICO Familial amyloid polyneuropathy Resultado: 0 títulos Transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy Resultado: 0 títulos Familial transthyretin-related amyloidosis Resultado: 0 títulos
NORD ▪ TAFAMIDIS MEGLUMINA, TRANSPLANTE HEPÁTICO, BIÓPSIA E TESTE GENÉTICO Amyloidosis Resultado: 0 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; NORD: *National Organization for Rare Disorders*.

Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Tafamidis meglumina

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos pragmáticos;
- Envolvendo pacientes adultos, em uso de tafamidis, portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR (pacientes adultos em estágio inicial (estágio I) e pacientes que aguardam na fila do transplante hepático ou apresentam contraindicação ao procedimento cirúrgico);
- Comparação direta ou indireta com o tratamento padrão ou placebo.

Foram excluídos os seguintes estudos:

- Registros de ensaios clínicos, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, relatos ou séries de casos;
- Estudos com pacientes pediátricos.

Transplante de fígado

Foram incluídos estudos específicos para transplante de fígado que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes portadores de amiloidoses hereditárias associadas à TTR;
- Para desfechos clínicos foram considerados apenas estudos com tamanho amostral acima de 20 pacientes e que não tivessem sido realizados em centros participantes do *The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry* (FAPWRT). Uma vez que o registro engloba dados clínicos de todos os centros cadastrados, optou-se por incluir os resultados referentes ao FAPWRT.

Biópsia

Foram incluídos estudos que avaliaram a acurácia da biópsia de glândula salivar, gordura abdominal, nervo e reto para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR. Biópsia renal, muscular e cardíaca não foram incluídas na revisão.

Teste de DNA

Foram incluídos estudos de acurácia diagnóstica que avaliaram o sequenciamento do DNA para o diagnóstico de amiloidoses hereditárias associadas à TTR.



Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para

contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do 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, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O processo de atualização considerou a necessidade de ampliação de escopo e incluir também a cardiomiopatia amiloidótica familiar. Sendo assim, o título e o escopo do presente PCDT mudaram para Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina (TTR). Adicionalmente, tafamidis 61 mg foi incorporado para tratamento da cardiomiopatia por TTR, conforme Portaria SECTICS/MS nº 26/2024.

Esta versão do PCDT aborda os dois quadros clínicos das amiloidoses hereditárias associadas à TTR, a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR) e visa a estabelecer os critérios diagnósticos, além do tratamento e o monitoramento dos pacientes com esta doença.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 134ª Reunião da Conitec, realizada em 04 de outubro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE AMILOIDOSES HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS À TRANSTIRRETINA (TTR)

1. INTRODUÇÃO

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos¹. 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^{2,3}.

Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR)^{1,2,4}. A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol^{4,5}. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, por mutação nas formas hereditárias ou por outro mecanismo na forma senil (essa ligada ao depósito tecidual de TTR nativa), há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides. Essas são as amiloidoses associadas à TTR^{5,6}.

Variantes gênicas ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante⁴. Conforme a variante apresentada, o paciente pode desenvolver apresentações clínicas distintas, que surgem em idades diferentes, o que permite uma boa correlação genótipo-fenótipo para a maioria das mutações já descritas. A variante mais prevalente é a p.Val30Met, caracterizada por manifestações que se iniciam, geralmente, aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante. Já a segunda variante mais prevalente é a p.Ser77Tyr⁷⁻¹³.

Dentro do espectro de possibilidades de combinações de lesões sistêmicas, a variante p.Val122Ile caracteriza um início de manifestações mais tardio, em torno de 50 anos, com cardiopatia predominante¹²⁻¹⁴. Entre estes dois extremos, diversas variantes gênicas e diferentes fenótipos combinados são encontrados¹³. Reconhecer a ancestralidade do paciente é relevante, pois pode fornecer uma pista para a variante patogênica específica. A p.Val30Met é mais frequentemente originária de Portugal ou da Suécia, enquanto a p.Val122Ile é originária da África Ocidental^{13,15,16}.

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 associada à disautonomia, levanta a suspeita clínica de

uma amiloidose por TTR, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante ¹⁷.

Um estudo epidemiológico realizado no norte de Portugal encontrou prevalência de 1/1.000 e uma frequência de portador da variante de 1/538 habitantes. Esta área de Portugal é considerada endêmica da PAF-TTR, onde a idade de início média é de 33 anos¹⁸. Por outro lado, idade avançada de início, depois dos 55 anos de idade, foi observada em outros países, como a Suécia¹⁹. Além de Portugal, Japão e Suécia também possuem áreas endêmicas de PAF^{4,17}.

No Brasil, observou-se um aumento no número de casos de amiloidoses hereditárias associadas à TTR (AH-TTR) registrados desde a criação do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), em 1984, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. De acordo com esses dados, 102 pacientes com PAF-TTR, entre 1991 e 2011, foram avaliados no CEPARM, dos quais 77% eram provenientes do Rio de Janeiro⁹.

Adicionalmente, dados referentes à população brasileira inscrita no *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) indicaram que, dos 160 pacientes incluídos na análise, 91,9% apresentavam a variante patogênica p.Val30Met e a mediana da idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos¹³. Dados similares foram observados na casuística da Universidade de São Paulo (USP)²⁰ que caracterizou 44 pacientes brasileiros com PAF-TTR, sendo 26 não-relacionados com variante patogênica p. Val30Met e 24, submetidos ao transplante hepático²¹. A mediana de idade destes pacientes, no início dos sintomas, foi de 32 anos, sendo significativamente maior no sexo feminino (33 *versus* 27 anos)²⁰.

Um estudo brasileiro de 2018²², que avaliou amostras da população com variantes patogênicas em TTR, observou que a variante p.Val30Met foi identificada em 90,6% das amostras avaliadas, enquanto sete pacientes (4,7%) apresentavam variantes patogênicas não-TTR (p.Aps38Tyr, p.Ile107Val, p.Val71Ala e p.Val122Ile) e, outros sete (4,7%) eram portadores de variantes não patogênicas (p.Gly6Ser e p.Thr119Thr). Esse estudo retratou o cenário de grande heterogeneidade genética na população brasileira com AH-TTR.

Os tecidos e órgãos mais acometidos com o depósito de substância amiloide são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos⁴. A lesão é do tipo perda de axônios nos nervos periféricos, principalmente naqueles não mielinizados ou com pouca mielina e, portanto, de pequeno calibre. Isso explicaria o quadro clínico, que progride de uma polineuropatia de fibras finas, acometimento precoce da percepção térmica e da percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo-motora completa, com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatoria, com evolução para óbito em 10 anos, em média ^{4,10,15,23}. A doença inicia, geralmente, com dor e parestesias nos pés, associadas à dor distal em membros inferiores e perda sensorio-térmica, seguida de perda tátil leve e hipo/arreflexia de tornozelo. Geralmente, os pacientes começam com sintomas motores após uma história de

hipoestesia por 2 anos. Após 4 a 5 anos de evolução, os sintomas sensoriais começam nas mãos^{6,15,24}.

A cardiopatia também é marcante, havendo alterações precoces na condução cardíaca, causando bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo e, mais tardiamente, cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide^{16,23,24}. Dentre as alterações do ritmo cardíaco, a fibrilação atrial é mais prevalente em pacientes com CAF-TTR, assim como os bloqueios atrioventriculares¹⁶. Nos casos de fenótipo neurológico, a progressão da neuropatia leva à incapacidade sensitivo-motora, embora a mortalidade seja mais relacionada ao comprometimento cardíaco^{16,25}.

A função renal é afetada tardiamente e a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce^{4,23}. O envolvimento renal com falência renal progressiva pode ser observado em até um terço dos pacientes descendentes de portugueses que tiveram início precoce da sua doença²⁶. Entretanto, disfunção renal grave raramente ocorre em indivíduos com a forma tardia da AH-TTR⁴.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos mais relevantes e precoces da clínica da AH-TTR, por sua frequência, intensidade e influência negativa no bem-estar dos pacientes. Alterações importantes na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações, sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Podem ocorrer diarreia, constipação, náuseas, vômitos e sensação de plenitude com esvaziamento gástrico tardio^{4,13,23,24,27}.

Com relação às manifestações oculares, observam-se quadros de anisocoria, resposta lenta à luz ou ausência de resposta pupilar²⁸ e a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando à ceratoconjuntivite é frequente^{23,28}. Podem ocorrer depósitos de amiloide, com opacidades do cristalino e do vítreo, geralmente precoces, além de glaucoma e angiopatia ocular amiloide^{4,28}. Destacam-se também as perturbações sexuais e esfinterianas, com incontinência dos esfíncteres urinário e fecal e disfunção erétil. O emagrecimento é uma característica importante, habitualmente precoce e constante. Pode estar ligado às manifestações gastrointestinais, má-absorção ou perdas proteicas renais e digestivas, constituindo uma das manifestações de pior prognóstico da doença^{4,29,30}.

Um estudo retrospectivo de 2014³¹ indicou um comprometimento clínico do sistema nervoso central (SNC) em pacientes com AH-TTR, apesar da realização do transplante hepático, sob a forma de angiopatia amiloide cerebral, que surge com o passar do tempo, em média 15 anos após o início da doença. Sinais e sintomas focais do tipo *stroke like*, enxaqueca *like*, crises epiléticas focais, hemorragias cerebrais e declínio cognitivo foram citados^{4,15,31}. Pacientes com AH-TTR com variantes não-Val30Met também podem apresentar um fenótipo raro de amiloidose oculoleptomeningea e, no início do curso da doença, sintomas proeminentes oculares e do SNC. Quatorze variantes foram descritas com esse

fenótipo³². Recentemente, um paciente com a variante p.Tyr69His no gene *TTR* foi relatado no Brasil^{15,33}.

Não há tratamento curativo para as AH-TTR e a conduta envolve acompanhamento por equipe multidisciplinar e inclui intervenções como fisioterapia, cirurgias, como o transplante hepático e terapia medicamentosa^{4,34}.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este PCDT visa a definir critérios de diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes com AH-TTR.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia utilizada para a atualização deste Protocolo está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E85.1 Amiloidose heredofamiliar neuropática.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico Clínico

4.1.1. Polineuropatia amiloidótica familiar por TTR (PAF-TTR)

A ocorrência de polineuropatia sensitivo-motora progressiva periférica e pelo menos um dos sintomas a seguir é sugestiva de PAF-TTR¹⁵:

- histórico familiar de neuropatia;
- disfunção autonômica precoce: disfunção erétil ou hipotensão postural, por exemplo;
- envolvimento cardíaco: cardiomiopatia, hipertrofia, bloqueio atrioventricular e arritmia;
- alterações gastrointestinais: diarreia, constipação com episódios de alternância e perda de peso inexplicada;
- síndrome do túnel do carpo bilateral, especialmente se outros membros da família também a apresentarem;
- anormalidades renais (albuminúria ou azotemia leve, por exemplo); ou
- opacidade do vítreo.

Rápida progressão da doença e falha à resposta ao tratamento com imunomoduladores são sinais adicionais¹⁵. Recomenda-se, também, a avaliação dos escores neurológicos funcionais por meio do *polyneuropathy disability score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo *neuropathy impairment score* (NIS)³⁹.

A confirmação do diagnóstico é a presença de variante patogênica no gene *TTR* acompanhada de sintomatologia compatível^{15,39-41}.

4.1.2. Cardiomiopatia amiloidótica familiar por TTR (CAF-TTR)

A ocorrência de manifestações de insuficiência cardíaca, combinada com os sintomas a seguir, é sugestiva de CAF-TTR¹⁶:

- insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEp), particularmente em homens idosos (acima de 65 anos);
- Bloqueio atrioventricular (AV) inexplicado com implante prévio de marca-passo;
- Miocardiopatia hipertrófica iniciada tardiamente (após 60 anos) com padrão assimétrico;
- Síndrome do túnel do carpo bilateral, estenose do canal vertebral, ruptura do tendão do bíceps;
- Polineuropatia sensorial-motora não explicada, como parestesia, dor neuropática, fraqueza;
- Disfunção autonômica, com hipotensão postural, diarreia pós-prandial alternando com constipação, disfunção erétil;
- Opacidade vítrea e alterações pupilares;

- História familiar de polineuropatia ou miocardiopatia.

A confirmação do diagnóstico é a presença de variante patogênica no gene *TTR* acompanhada de sintomatologia compatível^{16,39-41}.

4.2. Diagnóstico laboratorial

Para constatação do depósito amiloide, recomenda-se a realização da biópsia do órgão afetado, especialmente de glândula salivar ou tecido adiposo (pele e partes moles), por serem menos invasivas ou biópsia de nervo ou reto (ânus e canal anal), quando necessário. Todos os tecidos obtidos devem ser corados com vermelho-congo e examinados ao microscópio de polarização. É importante ressaltar que resultados negativos não descartam a amiloidose e que a biópsia é recomendável para determinar o início da doença¹⁵.

4.3. Diagnóstico genético

O diagnóstico da variante patogênica que confirma a AH-TTR é feito por meio de testes de DNA, como o sequenciamento completo do gene *TTR* com identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases, que devem ser utilizados no diagnóstico de pacientes pré-sintomáticos e sintomáticos^{4,15}.

O diagnóstico genético tem um papel de destaque, devendo ser usado para detecção de portadores assintomáticos, com adequado aconselhamento genético e para confirmação de casos suspeitos, com ou sem história familiar¹⁵.

4.4. Exames complementares

Devem ser realizados exames complementares, como a eletromiografia com estudos de condução nervosa^{15,40}. A avaliação cardíaca deve incluir eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina e, em

11

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

alguns casos, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter³⁹, além do monitoramento da proteinúria e função renal (ureia, creatinina, ácido úrico, taxa de filtração glomerular, proteína em urina de 24 horas)^{15,40}.

4.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é feito com outras polineuropatias que afetem, predominantemente, fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como, hanseníase e diabetes, que são as mais importantes. De fato, qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF-TTR, principalmente quando não há história familiar evidente ou quando o início é tardio^{4,6,24,25}.

Uma das fontes de diagnóstico incorreto mais comum para a PAF-TTR são as polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas (PDIC)^{4,15}. Apesar das PDIC serem, geralmente, caracterizadas por uma neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante, uma vez que um extenso dano axonal comprimento-dependente está presente, características eletrofisiológicas de PAF-TTR podem se assemelhar às observadas para PDIC, devido ao dano axonal na condução mais rápida ou à desmielinização secundária. Além disso, níveis da proteína TTR no líquido cefalorraquidiano podem estar elevadas em pacientes com PAF-TTR, embora de forma menos acentuada na PDIC. Em muitos casos, uma biópsia negativa contribui para o diagnóstico errado. Uma forma importante de considerar PAF-TTR como diagnóstico em um paciente inicialmente classificado como PDIC é a falta de resposta aos tratamentos imunomoduladores e/ou imunossupressores.¹⁵

Por fim, torna-se fundamental diferenciar a forma hereditária daquela ligada ao depósito de imunoglobulina de cadeia leve e doença hematológica, cujo tratamento é muito diferente^{2,4,15}. O diagnóstico errôneo pode acontecer devido à ocorrência de gamopatia monoclonal em pacientes idosos ou imunomarcacão falsa de depósitos amiloides¹⁵.

4.6. Classificação clínica

Após o diagnóstico, o estágio da neuropatia e a extensão sistêmica da doença devem ser determinados, de forma a guiar o curso de tratamento¹⁵. Os estágios de gravidade da PAF-TTR são determinados pela incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário. São utilizadas duas classificações: uma clássica em três estágios, proposta por Coutinho et al.⁴² e o escore de incapacidade da neuropatia periférica modificado (mPND da sigla em inglês *modified peripheral neuropathy disability score*)²⁴ (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.

Estágios de Coutinho	Estágios mPND
Estágio I (estágio inicial): neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores. Comprometimento motor leve. Deambulação sem auxílio.	Estágio I: distúrbios sensoriais, mas capacidade de locomoção preservada (sem comprometimento motor).
	Estágio II: dificuldade para andar, mas não há necessidade de auxílio para marcha.
Estágio II (estágio intermediário): é necessário auxílio para marcha. A neuropatia progride para membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros superiores e inferiores. Comprometimento motor moderado.	Estágio IIIa: é necessária uma bengala ou muleta para caminhar.
	Estágio IIIb: são necessárias duas bengalas, duas muletas ou um andador para caminhar.
Estágio III (estágio avançado): estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas. Neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.	Estágio IV: paciente confinado a uma cadeira de rodas ou cama.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse PCDT pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à TTR, independentemente das suas manifestações clínicas e do estágio da doença.

Adicionalmente, para uso de tafamidis meglumina 20 mg, os pacientes devem apresentar polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio I) e não terem sido submetidos à transplante hepático;

Adicionalmente, para uso de tafamidis 61 mg, os pacientes devem apresentar cardiomiopatia associada à TTR, classe NYHA II ou III e idade acima de 60 anos.

Serão elegíveis para o transplante os pacientes com doador identificado; em condições clínicas para o transplante; e em idade compatível com o transplante hepático, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

Em relação ao uso de tafamidis, adicionalmente, serão excluídas gestantes e lactantes.

Pacientes em uso de tafamidis meglumina estão excluídos do uso de tafamidis. Do mesmo modo, pacientes em uso de tafamidis estão excluídos do uso de tafamidis meglumina.

7. CASOS ESPECIAIS

Os pacientes que já se encontrarem em tratamento com tafamidis 61 mg quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão neste Protocolo.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento das AH-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^{4,15,16}. O atendimento dos pacientes com AH-TTR envolve equipe multidisciplinar^{15,16} e o tratamento com o medicamento tafamidis, conforme critérios de inclusão, e o transplante hepático.

É crucial que a equipe multiprofissional acompanhe continuamente o paciente, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, realizando os encaminhamentos aos especialistas, conforme necessário e coordenando o atendimento integral ao paciente.

Além disso, é importante que pacientes e familiares sejam orientados acerca da doença e suas possíveis complicações e riscos, também com auxílio de um relatório escrito. Os pacientes também devem ser informados de que, em caso de emergência, o médico assistente deve ser comunicado e receber cópia do relatório médico com informações sobre a condição crônica do paciente.

8.1. Tratamento não medicamentoso

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com AH-TTR e suas famílias requerem, geralmente, apoio psicológico e social a partir do diagnóstico da doença^{15,16}.

O aconselhamento genético deve ser oferecido a todas as famílias e aos pacientes, visando a fornecer informações sobre *status* genético, diagnóstico pré-natal e chance de recorrência. As AH-TTR são de padrão autossômico dominante, sendo assim, a chance de um indivíduo heterozigoto afetado por AH-TTR ter um filho, independente do sexo, com a condição é de 50%⁴. Um teste preditivo, ou seja, aquele realizado em familiar assintomático de um portador da condição genética, pode ser feito em indivíduos adultos, mediante adequado processo de aconselhamento genético⁴. É importante que uma equipe multidisciplinar acompanhe o paciente, sugerindo-se a inclusão, além da equipe médica de multiespecialidades, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas e enfermeiros¹⁵.

O transplante hepático 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^{6,21}.

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^{15,46,47}.

O depósito de TTR pode seguir após o transplante hepático, com progressão das manifestações cardíacas⁴⁸. Assim, uma outra possibilidade pode ser o transplante combinado fígado-coração, com aparente melhor prognóstico do que o transplante isolado de apenas um desses órgãos⁴⁹. No entanto, considerando a pouca disponibilidade de órgãos e os riscos associados ao procedimento, o uso de medicamentos que bloqueiem a síntese hepática de TTR é a estratégia mais utilizada¹⁶.

A indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem seguir o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente⁵⁰.

8.2. Tratamento medicamentoso

O uso de tafamidis meglumina 20 mg é recomendado para o tratamento da AH-TTR em pacientes adultos com PAF-TTR sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos à transplante hepático³⁴, uma vez que apresentou perfil satisfatório de segurança, eficácia na estabilização da TTR e na redução da progressão da doença⁵¹⁻⁵³. Para essa população, seu uso também está associado à manutenção e até melhora do estado nutricional⁵⁴.

Em pacientes com AH-TTR, com variantes patogênicas que não a p.Val30Met ou p.Val122Ile, o medicamento foi bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do índice de massa corporal (IMC) modificado e da qualidade de vida dos pacientes⁵⁵. Os pacientes em uso do medicamento

devem ser acompanhados em centros de referência e, caso se mostrem não respondedores, deverão ser encaminhados ao transplante hepático, se aplicável.

O tafamidis 61 mg é recomendado para o tratamento de pacientes com CAF-TTR, classe NYHA II ou III e idade acima de 60 anos, pois atua como estabilizador da TTR e retarda o depósito cardíaco. Seu uso resultou em redução na mortalidade e na taxa de hospitalizações relacionadas às questões cardiovasculares⁴⁰.

Os medicamentos inotersena e patisirana foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), conforme relatórios técnicos números 799 (Portaria SECTICS/MS nº24/2023)⁵⁶ e 800 (Portaria SECTICS/MS nº58/2023)⁵⁷, com recomendação final de não incorporação. Portanto, o uso destes medicamentos não é preconizado neste PCDT.

8.2.1. Medicamento

- Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg;
- Tafamidis: cápsulas de 61 mg.

8.2.2. Esquema de administração

Tafamidis meglumina:

Para tratamento de pacientes com PAF, tafamidis meglumina 20 mg por via oral (VO), uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos. Não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos (acima de 65 anos), nem para pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve ou moderado⁴⁴. O medicamento não deve ser prescrito para a população pediátrica, uma vez que PAF- TTR não é uma doença presente nesta população⁴⁴, nem para gestantes e lactantes⁴³;

Tafamidis:

Para tratamento de pacientes com CAF, tafamidis 61 mg por VO, uma vez ao dia.

Nota: Por serem medicamentos diferentes, é importante ressaltar que tafamidis e tafamidis meglumina não são intercambiáveis por mg.

8.2.3. Eventos adversos

Os eventos adversos em geral são leves e bem tolerados. Os mais comuns são diarreia, dor abdominal, infecção urinária e infecção vaginal^{43,44}. Tafamidis contém sorbitol, portanto, pacientes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento⁴⁴.

8.2.4. Critérios de interrupção

O tempo de tratamento com tafamidis deve ser monitorado para avaliação da necessidade de outra terapia, incluindo a realização de transplante hepático⁴⁴. Gestantes devem descontinuar o tratamento, podendo retomar após a gestação e período de lactação⁴⁴. Como o medicamento não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, é recomendada precaução no seu uso por essa população⁴⁴.

Os critérios de interrupção do tratamento devem ser apresentados de forma clara ao paciente quando o medicamento estiver sendo considerado e antes de iniciar seu uso. Durante o acompanhamento clínico do paciente em tratamento medicamentoso, os parâmetros de resposta terapêutica (incluindo as avaliações clínicas e laboratoriais conforme Quadro 2 deste PCDT) deverão ser avaliados periodicamente e discutidos com o paciente. No caso de interrupção por falha de adesão, recomenda-se que o paciente seja incentivado à adesão e, caso haja comprometimento explícito de seguimento das recomendações médicas, o paciente poderá retornar ao tratamento.

8.2.5. Tratamento em populações específicas

Os dados disponíveis em humanos são ainda limitados para avaliar o uso em mulheres grávidas. Na dose de 20 mg/dia ou 80mg/dia, não foram identificados quaisquer riscos associados ao medicamento para defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Entretanto, com base em estudos em animais, este medicamento pode causar danos fetais (com doses nove vezes maior do que a dose máxima recomendada em humanos). Não há estudos controlados conduzidos em gestações humanas⁴³.

Não há dados específicos sobre o uso em humanos durante a lactação. O medicamento é excretado no leite em estudos com animais. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos⁴³.

Não houve efeitos de tafamidis na fertilidade, no desempenho reprodutivo ou no comportamento de acasalamento em ratos em qualquer dose⁴⁴. Sendo assim, o uso de tafamidis não é recomendado durante a gestação e a lactação⁴⁴.

9. MONITORAMENTO

Após o início do tratamento, recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses. O paciente deve ser acompanhado por equipe multiprofissional, preferencialmente incluindo nutrólogo e fisioterapeuta, neurologista, cardiologista, nefrologista, além de coleta de dados de IMC e anamnese completa semestrais. Ainda, o paciente deve ser avaliado anualmente por oftalmologista para acompanhamento, com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo.

O cuidado do paciente deve ocorrer em Centro de Referência (CR), sempre que possível, por ser um serviço com equipe multidisciplinar integrada de especialistas⁴⁵, assegurando o adequado diagnóstico e acompanhamento.

Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, eletrólitos, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS - Elementos Anormais do Sedimento), creatinina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se

assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sinais ou sintomas devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

O médico assistente deve solicitar, periodicamente, informações sobre outros membros afetados da família ou avaliá-los. Também deve avaliar se o paciente e sua família têm uma boa compreensão da doença e dos riscos reprodutivos, fornecendo ou encaminhando para orientação e aconselhamento genético adicionais, sempre que aplicável.

O **Quadro 2** apresenta as avaliações para o acompanhamento de pacientes com AH-TTR, definindo períodos mínimos para aquelas avaliações que têm por objetivo detectar a eficácia e segurança da terapia medicamentosa. A periodicidade das demais avaliações deve ocorrer conforme critério do médico assistente. O seguimento de pacientes submetidos a transplante hepático deve seguir a conduta adotada pelo centro transplantador.

Quadro 2 - Avaliações para seguimento clínico dos pacientes com AH-TTR

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
Análise genética específica	X		
História médica	X	X	
Aconselhamento genético	X		
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento		X	
Avaliação nutricional (peso/altura/IMC)	X	X	
Avaliação de Sinais Vitais	X	X	
Aplicação de questionário de qualidade de vida validado	X		X
AVALIAÇÃO LABORATORIAL [função renal, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatinina e proteína)]	X	X	
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA			
- Exame neurológico clínico [incluir escalas como <i>polyneuropathy disability score</i> (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo	X	X	

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
<i>neuropathy impairment score (NIS)</i>			
- Eletroneuromiografia	X	X	
AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA			
- Eletrocardiograma	X	X	
- Ecocardiograma	X	X	
- Holter	X	X	
- Laboratório (troponina)	X	X	
AVALIAÇÃO OFTALMOLOGICA (pressão ocular e avaliação do vítreo)	X		X

* Para pacientes em tratamento específico. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente.

Legenda: IMC= Índice de Massa Corpórea; EAS (Elementos Anormais do Sedimento)

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

O tratamento das AH-TTR deve ser feito por equipe em serviços especializados ou de referência em doenças raras, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias e realização de testes pré-sintomáticos para familiares. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade.

Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas, nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética, nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com AH-TTR deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio, conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde, via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

A indicação de transplante deve observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Os receptores submetidos a transplante originários dos próprios hospitais transplantadores, neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados. Os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do SUS, por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e, como objetivo, reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias, além de melhorar a qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito, prioritariamente, na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS e, se houver necessidade, o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade. A linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O AG é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179–83.
2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;2010(1):287–94.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583–96.
4. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2001 Nov 5 [Updated 2021 Jun 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
5. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(10):1491–521.
6. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227–33.
7. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(07):387–404.
8. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116–8.
9. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19(Suppl.1):65–7.
10. Parman Y, Adams D, Obici L, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1, Suppl 1):S3–S13.
11. Schmidt HWC. M.; Botteman, M.F.; Carter, J.A.; Chopra, A.S.; Stewart, M.; Hopps, M.; Fallet, S.; Amass, L. Global prevalence estimates of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP): a systematic review and projections. The 19th

annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Vienna, Austria 2016.

12. Benson MD, Dasgupta NR, Rao R. Diagnosis and Screening of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Current Strategies and Guidelines. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16:749–758.

13. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, et al. Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(02): 96–100.

14. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet.* 1996;98:236–8.

15. Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG, Gondim FAA, Marrone CD, Martinez ARM, Moreira CL, Nascimento OJM, Covalski APP, Oliveira ASB, Pupe CCB, Rodrigues MMJ, Rotta FT, Scola RH, Marques W Jr, Waddington-Cruz M. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Mar;81(3):308-321.

16. Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(3):561-598.

17. Sekijima, Y., Ueda, M., Koike, H. et al. Correction to: Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 14, 111 (2019).

18. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 1995;60:512–21.

19. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet.* 1994;31:351–4.

20. Bittencourt P, Couto C, Clemente C, Farias A, Palácios S, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
21. Bittencourt P, Couto C, Farias A, Marchiori P, Massarollo P, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002;8(1):34–9.
22. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, do Nascimento OJM, Barreira AA, Marques W Jr. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst*. 2018 Jun;23(2):134–137.
23. Conceição I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):86–90.
24. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
25. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79–89.
26. Lobato L, Beirão I, Silva M, Fonseca I, Queiros J, Rocha G, Sarmiento AM, Sousa A, Sequeiros J. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid*. 2004;11:27–37.
27. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–9.
28. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *Br J Ophthalmology*. 1997;81:295–8.
29. Fonseca I. Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português. *Sinapse*. 2006;6(Suppl.1):121–4.

30. Andrade M. Introdução às alterações vésico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar. Sinapse. 2006;6(Suppl.1):103–9.

31. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;86(2):159–67.

32. Sousa L, Coelho T, Taipa R. CNS Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Neurology 2021;97(24):1111–1119.

33. Quintanilha GS, Cruz MW, Silva MTT, Chimelli L. Oculoleptomeningeal Amyloidosis Due to Transthyretin p.Y89H (Y69H) Variant. J Neuropathol Exp Neurol 2020;79(10):1134–1136.

34. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 43 p.

35. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 58 p.

36. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 83 p.

37. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 81 p.

38. Cantone A, Sanguettoli F, Dal Passo B, Serenelli M, Rapezzi C. The treatment of amyloidosis is being refined. *Eur Heart J Suppl.* 2022;24(Suppl 1):l131-l138.
39. Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Conceição I, Ericzon BG, Obici L, Rapezzi C, Sekijima Y, Ueda M, Palladini G, Merlini G. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022 Sep;29(3):143-155.
40. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sanchirawala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.
41. Carretero M, Sáez MS, Posadas-Martínez ML, Aguirre MA, Sorroche P, Negro A, Calandra CR, Salutto V, Lautre A, Conti E, León-Cejas L, Reisin R, Nucifora EM, Rugiero M. Guía de práctica clínica de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar [Practice guideline for the treatment of familial amyloid polyneuropathy]. *Medicina (B Aires).* 2022;82(2):262-274.
42. Coutinho P DA, Lima J L, Barbosa A R. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases; pp. 88–98.
43. Verma B, Patel P. Tafamidis. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574508/>
44. Pfizer U.S. Pharmaceuticals Group. Product Information. Vyndaqel (tafamidis). 2019.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Brasília, 2014.

46. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl. 1):77–83.

47. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133–41.

48. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon BG, Wijayatunga P, Henein MY, Suhr OB. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*. 2011; Dec;18(4):200–5.

49. Sack FU, Kristen A, Goldschmidt H, Schnabel PA, Dengler T, Koch A, Karck M. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Feb;33(2):257–62.

50. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 2.600, de 21 de outubro de 2009: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html

51. Cruz MW, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178–83.

52. Coelho T, Maia LF, Martins A, Waddington M. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–92.

53. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.

54. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther.* 2014;3(2):101–12.

55. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(6):1011–20.

56. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 799: Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina. Portaria [SECTICS/MS nº 24/2023](#) - Publicada em [11/05/2023](#). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230511_relatorio_799_inotersena_paftr.pdf

57. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 800: Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Portaria [SECTICS/MS nº 58/2023](#) - Publicada em [20/10/2023](#). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/copy_of_Relatoriorecomendacao800Patisirana_para_ATTRh_polineuropatia.pdf

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE TAFAMIDIS, TAFAMIDIS MEGGLUMINA

Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **tafamidis meglumina ou tafamidis**, indicada para o tratamento da **polineuropatia amiloidótica familiar por Transtirretina (PAF-TTR)** ou **cardiomiopatia amiloidótica familiar por Transtirretina (CAF-TTR)**, respectivamente.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Posterga a progressão da neuropatia periférica;
- Melhora a condição nutricional.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos, riscos e precauções:

- Medicamento classificado na gestação como fator de risco C (os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto, não é recomendado seu uso durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos);
- Contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula;
- Pacientes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento;
- Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tafamidis ou tafamidis meglumina e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada;
- O tafamidis e o tafamidis meglumina não devem ser utilizados durante a amamentação, pois os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis e tafamidis meglumina no leite; assim não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes;
- Os eventos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo que os mais comuns são diarreia, dor abdominal e infecção urinária.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Tafamidis meglumina 20 mg () Tafamidis 61mg

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
----- Assinatura e carimbo do médico Data:-----			

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica no SUS se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina (AH-TTR), contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Esta proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) tem como finalidade atualizar as recomendações do Ministério da Saúde (MS) para diagnóstico, tratamento, monitoramento e acompanhamento de pessoas com Amiloidose Hereditária relacionadas à transtirretina (AH-TTR) atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), e não somente àquelas portadoras do fenótipo de Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). A atualização contemplará mudanças nos cuidados e monitoramento dos pacientes nos últimos anos.

O processo de atualização deste PCDT foi conduzido de acordo com a Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (2020) e incluiu buscas e avaliação da literatura científica disponível sobre pessoas com Amiloidose Hereditária relacionadas à transtirretina (AH-TTR). Os achados foram traduzidos em recomendações voltadas à assistência no SUS, formuladas por um painel de especialistas no tema e representantes de pacientes. Neste contexto, o PCDT constitui um instrumento que confere segurança e efetividade clínica de modo organizado e acessível, com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

A partir da versão do PCDT publicada pela Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 22, de 02 de outubro de 2018, foram incluídos estudos, diretrizes e as avaliações da Conitec realizadas após essa data para a atualização das evidências

e das recomendações sobre o tema, bem como a atualização de dados epidemiológicos.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Amiloidoses hereditárias associadas à transtirretina foi apresentada na 119ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 17 de setembro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi aprovada para ser apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 134ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

3. Busca da evidência e recomendações

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Conitec para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento das AH-TTR. Não foram encontradas tecnologias disponíveis já incorporadas para o tratamento das AH-TTR, além da tafamidis e transplante hepático.

Foi também realizada, em 08 de setembro de 2023, uma busca por diretrizes clínicas nacionais e internacionais e recomendações de especialistas a respeito da doença. Foram utilizados os termos "*Familial Amyloid Neuropathy*" OR "*Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis*" OR "*Hereditary Amyloidosis, Transthyretin Related*" AND "*tafamidis meglumine*" OR "*treatment*" e restringindo-se para estudos em humanos, nos idiomas português, espanhol e inglês, sem limite

de data. As seguintes bases de dados e websites institucionais que abrigam protocolos e diretrizes foram consultados:

- Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB);
- Protocolos Clínicos e Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde; e
- PubMed/MEDLINE.

O Quadro A descreve as estratégias utilizadas de acordo com a base de dados.

Quadro A. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados:

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	((("Familial Amyloid Neuropathy"[MeSH Terms]) OR ("Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis") OR ("Hereditary Amyloidosis, Transthyretin Related")) Filters: Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	67 artigos
Embase	'hereditary transthyretin amyloidosis' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [clinical trial]/lim)	88 artigos
Cochrane library	Familial Amyloid Neuropathy in Title Abstract Keyword Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Title Abstract Keyword Hereditary Amyloidosis, Transthyretin Related in Title Abstract Keyword	1 Cochrane Reviews 0 Cochrane Reviews 0 Cochrane Reviews

Foram localizados 156 artigos nas três bases de dados. Excluindo as 16 duplicatas, 10 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e apenas quatro^{13,15,40,41} foram incluídas neste relatório. Outros artigos de conhecimento dos

autores foram utilizados. A Figura A apresenta a estratégia e os resultados das buscas realizadas.

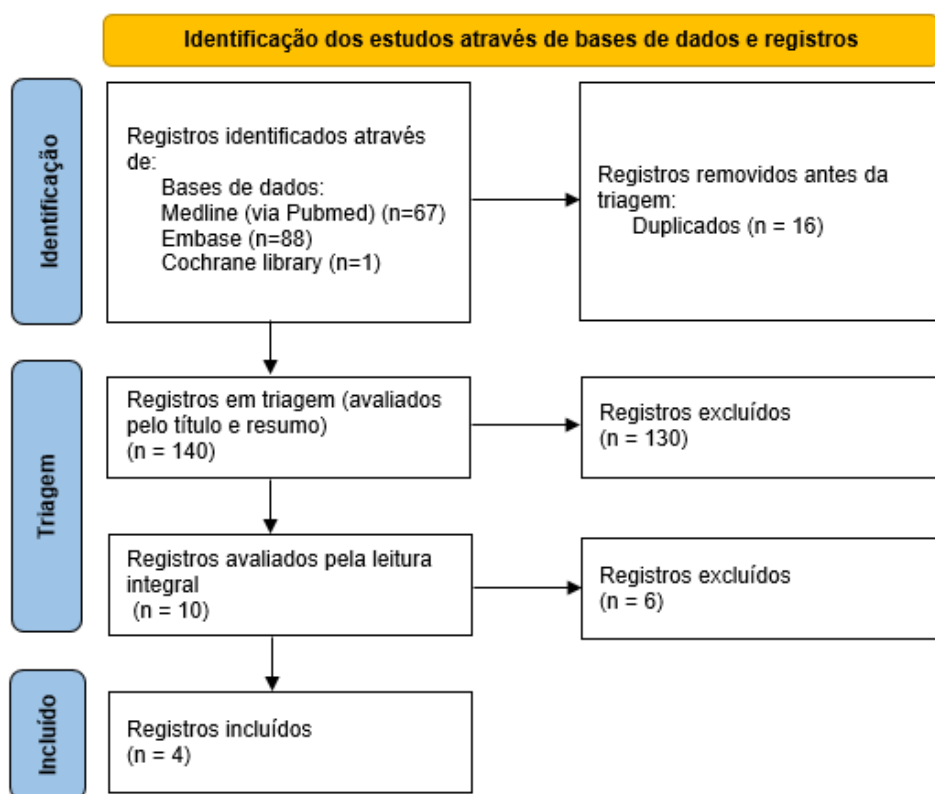


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos.

Para as recomendações sobre o tratamento, diagnóstico e monitoramento, foram adotadas as recomendações do PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar publicado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 16 de 24 de maio de 2018. Também foram utilizadas as evidências identificadas pelas buscas, para atualização dos textos, assim como as bulas dos medicamentos incorporados ao SUS para o tratamento das AH-TTR. Diretrizes internacionais, recomendações e consensos de especialistas e avaliações de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde também foram utilizados para atualizar as recomendações

QUESTÃO 1: Qual a eficácia e a segurança do tafamidis no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, quando comparado ao placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS do tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade, conforme Relatório de Recomendação nº 899/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/tafamidis-61-mg-no-tratamento-de-pacientes-com-cardiopatia-amiloide-associada-a-transtirretina-selvagem-ou-hereditaria-classe-nyha-ii-e-iii-acima-de-60-anos-de-idade>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

P- População: Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III

I – Intervenção: Tafamidis

C – Comparação: Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante

O - Desfechos Primários:

- Hospitalização por causas cardiovasculares
- Mortalidade por todas as causas
- Qualidade de vida

Secundários:

- Teste de caminhada de seis minutos
- Eventos adversos não graves ou totais
- Eventos adversos graves

Desenho de Estudo: Ensaio clínico randomizado

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 899/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório nº xx	Atualização do conteúdo do PCDT. Ampliação do escopo para cardiomiopatia amiloidótica familiar. Alteração do título. Inclusão de todos os estágios da doença na população-alvo. Incorporação de tecnologias no SUS.	Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e II acima de 60 anos de idade [Relatório de Recomendação nº 899/2024; Portaria SECTICS/MS nº 26, de 19 de junho de 2024].	Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. [Relatório de Recomendação nº 800/2023; Portaria SECTICS/MS Nº 58, de 18 de outubro de 2023]. Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS. [Relatório de Recomendação nº 799/2023; Portaria SECTICS/MS nº 24, de 10 de maio de 2023]
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 22, de 2 de outubro de	Primeira versão do PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar		-

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
2018 [Relatório de Recomendação nº 371/2018]			

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136



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 enovelamento 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).

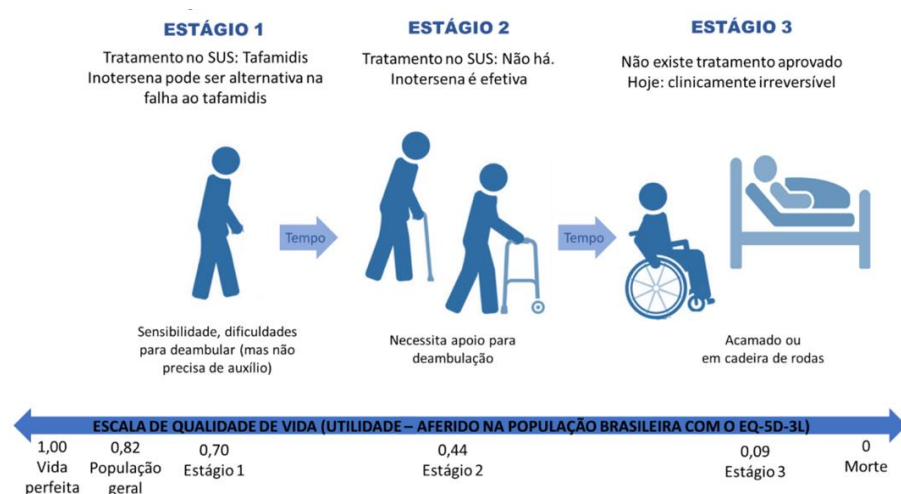
A PAF-TTR é um distúrbio autossômico dominante e até o momento mais de 100 mutações de TTR diferentes foram identificadas em todo o mundo, essas mutações desestabilizam a proteína TTR. Os fenótipos PAF-TTR diferem de acordo com o tipo de mutação TTR, região geográfica e outros fatores ainda não identificados.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

- 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

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

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, consequentemente, 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 consequente 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	<i>Cenário 1</i>	<i>Cenário 1 (PMVG 18%)</i>	<i>Cenário 1 (PMVG 18%)</i>
	R\$ 306.987,16 (R\$ 1.227.948,64/ano/paciente)	R\$ 606.214,77	Não forma identificadas compras no BPS
	<i>Cenário 2</i>	<i>Cenário 2 (Sem imposto)</i>	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 "alnTtrsc02" OR "amvuttra" OR "sodium vutrisiran" OR "votrisiran" OR "vutrisiran sodium")

Embase
'vutrisiran'/exp OR 'aln 65492' OR 'aln ttrsc02' OR 'aln65492' OR 'alntrsc02' OR 'amvuttra' OR 'sodium vutrisiran' OR 'votrisiran' OR 'vutrisiran' OR 'vutrisiran sodium'
Cochrane library
#1 "aln 65492" OR "aln ttrsc02" OR "aln65492" OR "alntrsc02" 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 um 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) modificado(13) 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.

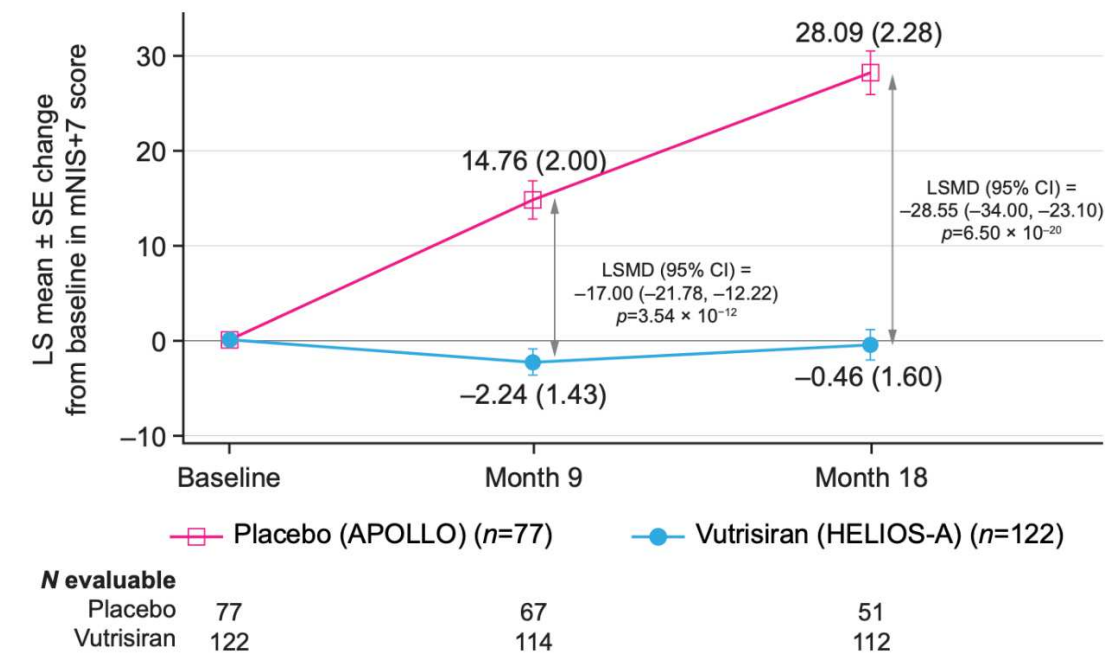
A mediana de idade foi próxima dos 60 anos; pacientes do sexo masculino estavam em maior frequência e branco e caucasianos também eram a raça mais frequente da amostra. Aproximadamente metade carregava a mutação Val30Met, mais da metade já haviam recebido, anteriormente, tafamidis meglumina ou diflunisal. 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) n=77	Vutrisirana n=122	Patisirana 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.

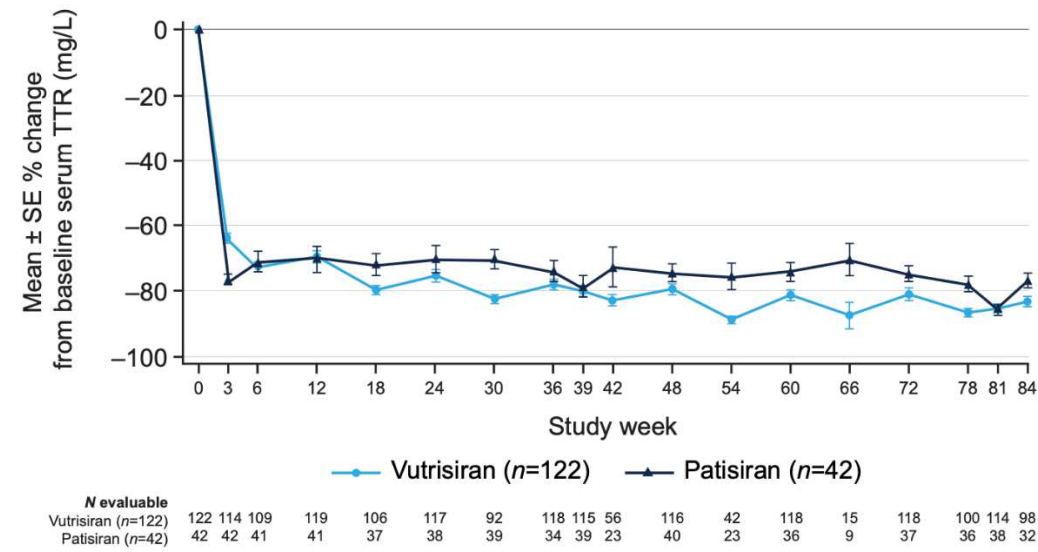
Figura 2. Variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até meses nove e 18 para mNIS+7.



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.

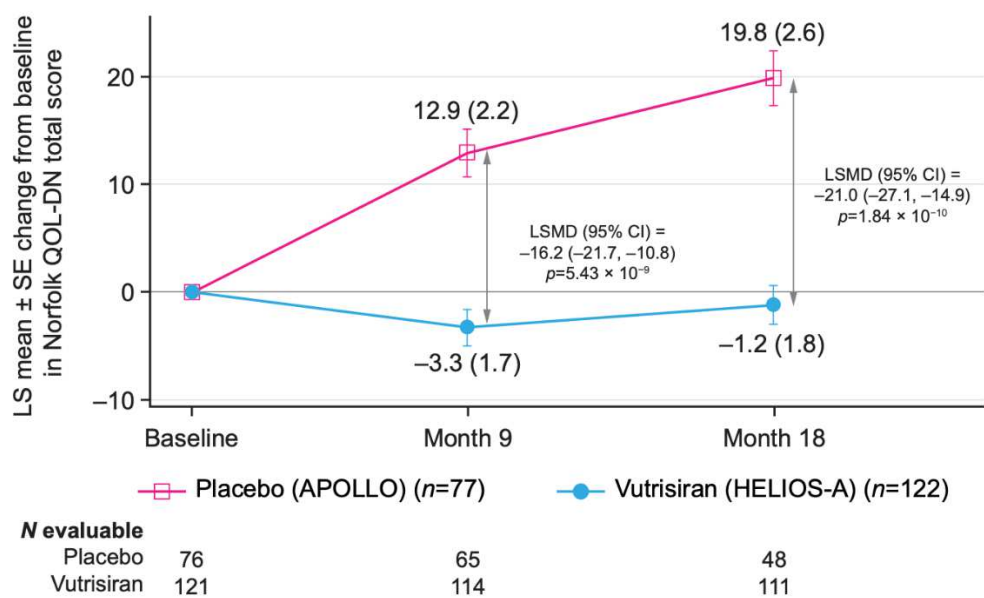
Figura 3. Variação da média dos níveis de TTR em relação ao placebo até 84 semanas.



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*.

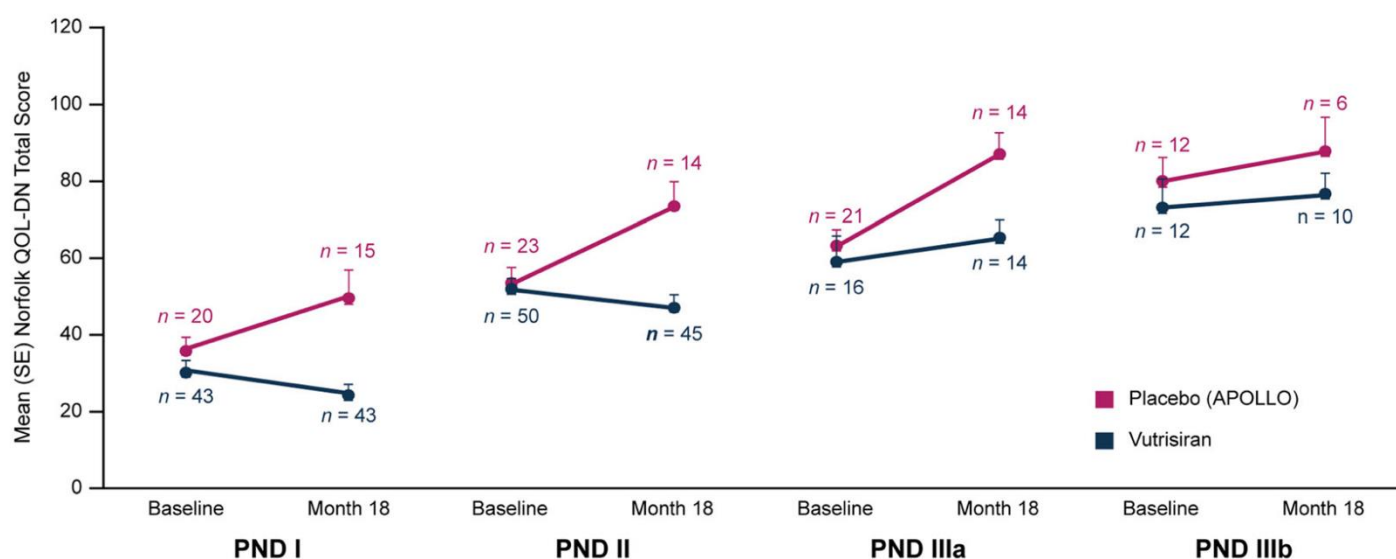
Limitações: O estudo foi desenhado de forma confusa, porque se intitula um ensaio clínico randomizado, aberto, mas o desfecho primário é a comparação do grupo vutrisirana vs o grupo placebo que vem de outro estudo. Portanto, apesar da melhora significativa que o vutrisirana demonstrou sobre o grupo placebo, 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.

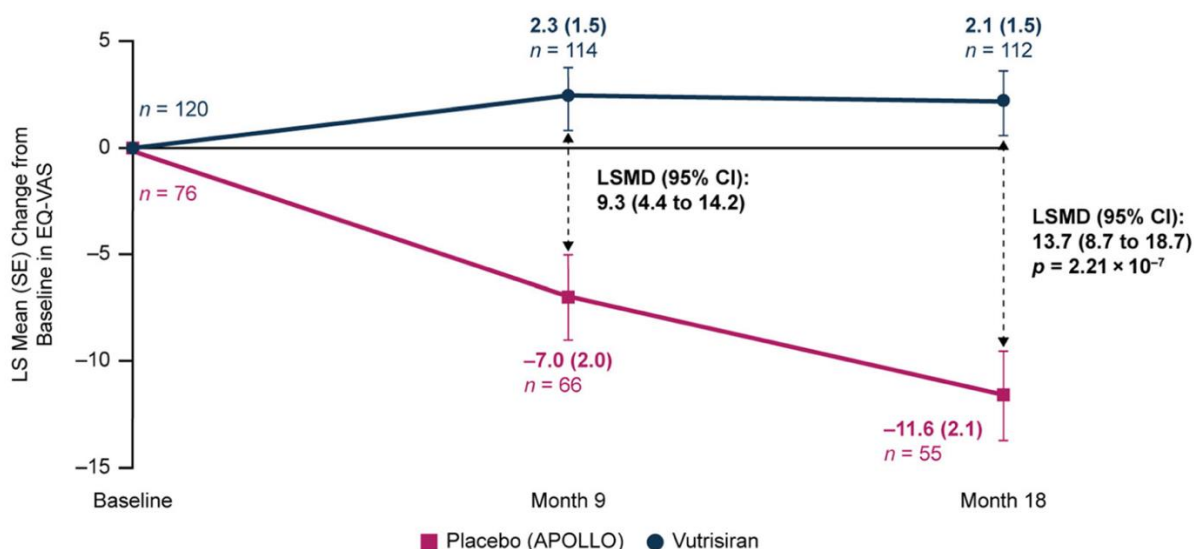
Figura 5. Média do escore total Norfolk QOL-DN no baseline e em 18 meses de acordo com o escore PND



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.

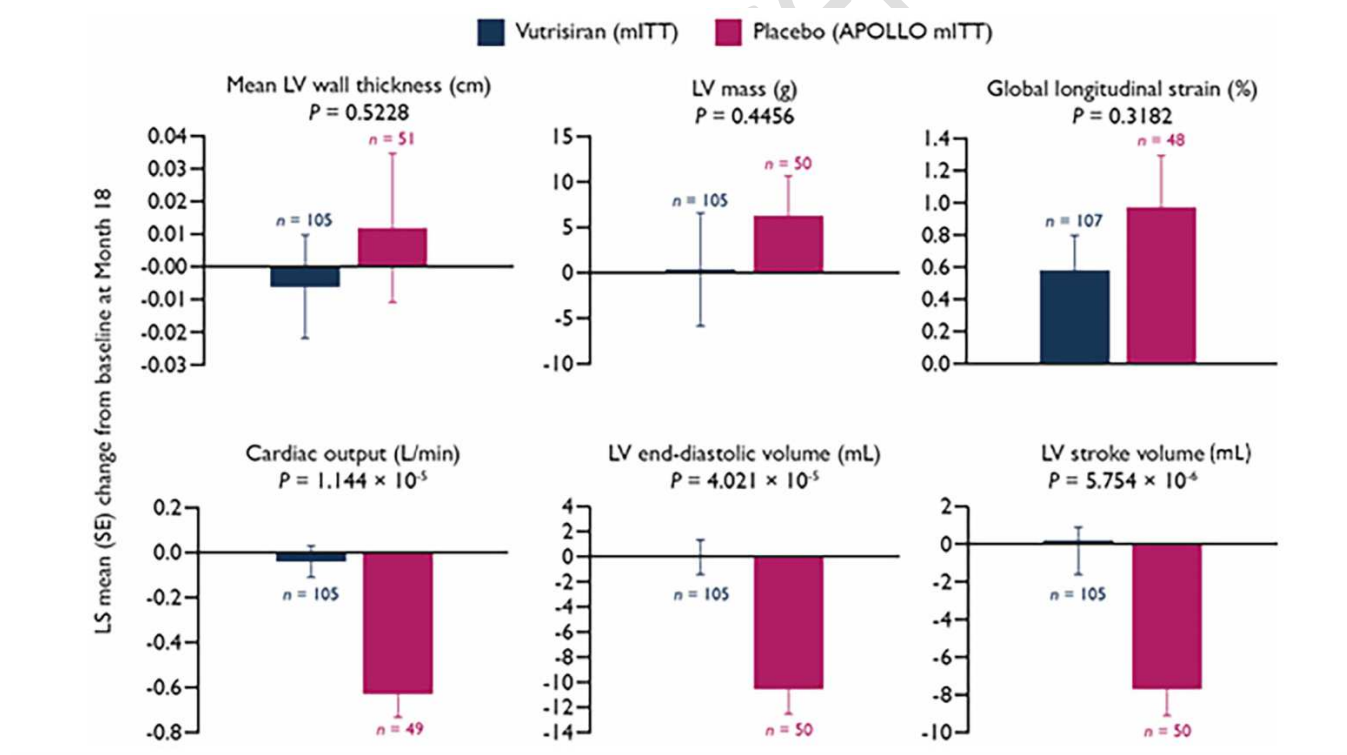
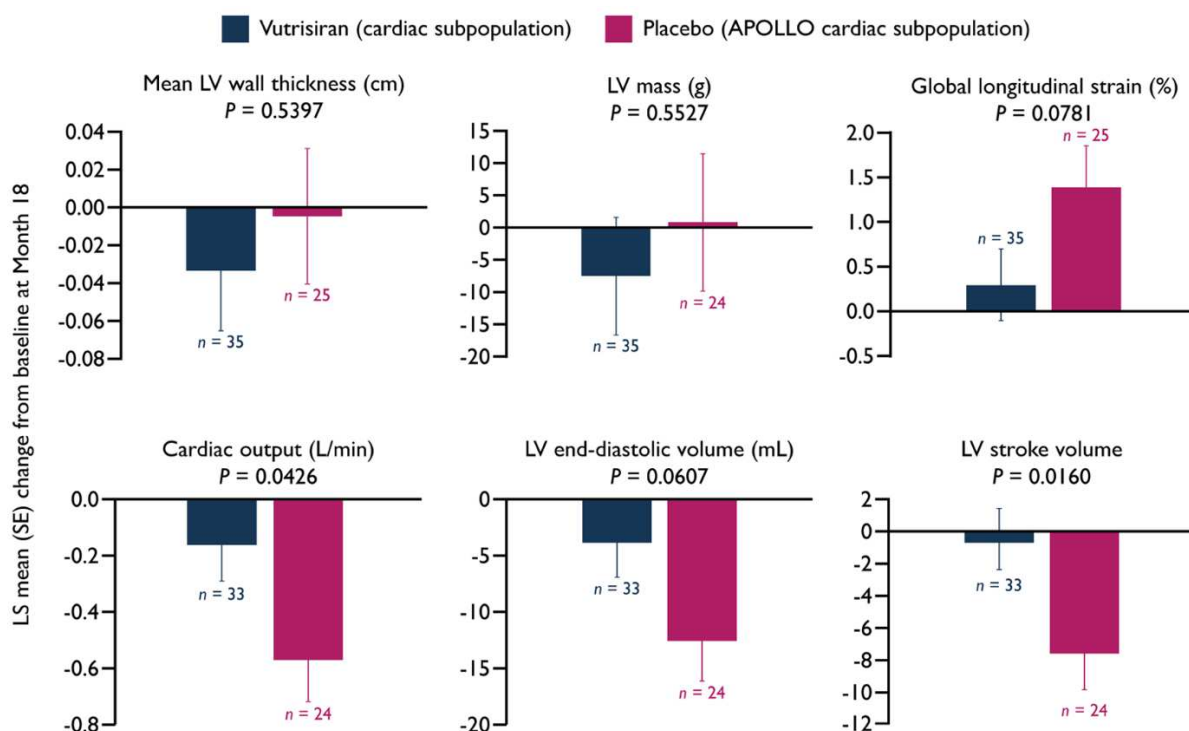


Figura 8. Subpopulação cardíaca, variação da média dos mínimos quadrados em relação ao baseline até o mês 18 para os parâmetros ecocardiográficos.



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

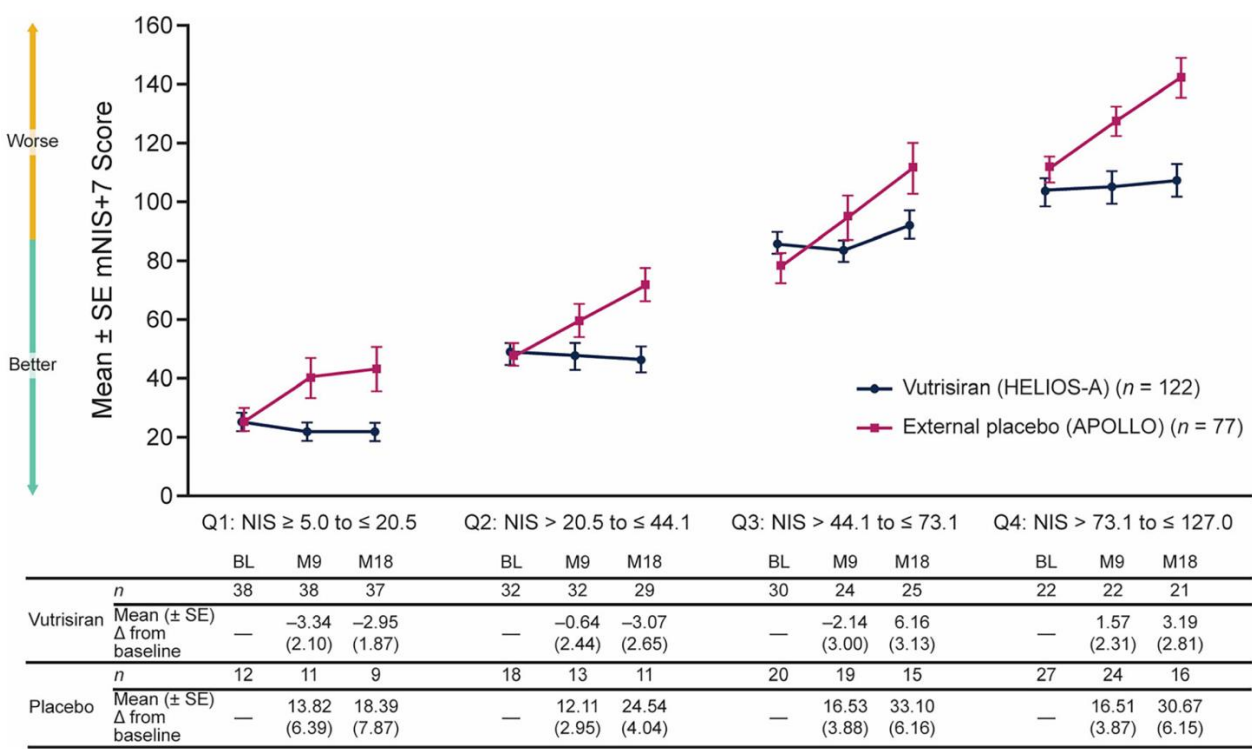
Os autores reportaram os dados de eficácia do estudo HELIOS-A (15) estratificado por diferentes níveis de gravidade da neuropatia no baseline. Os pacientes incluídos foram classificados em quartis de acordo com o escore NIS, um escore composto de 244 pontos que avalia a força muscular, os reflexos e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

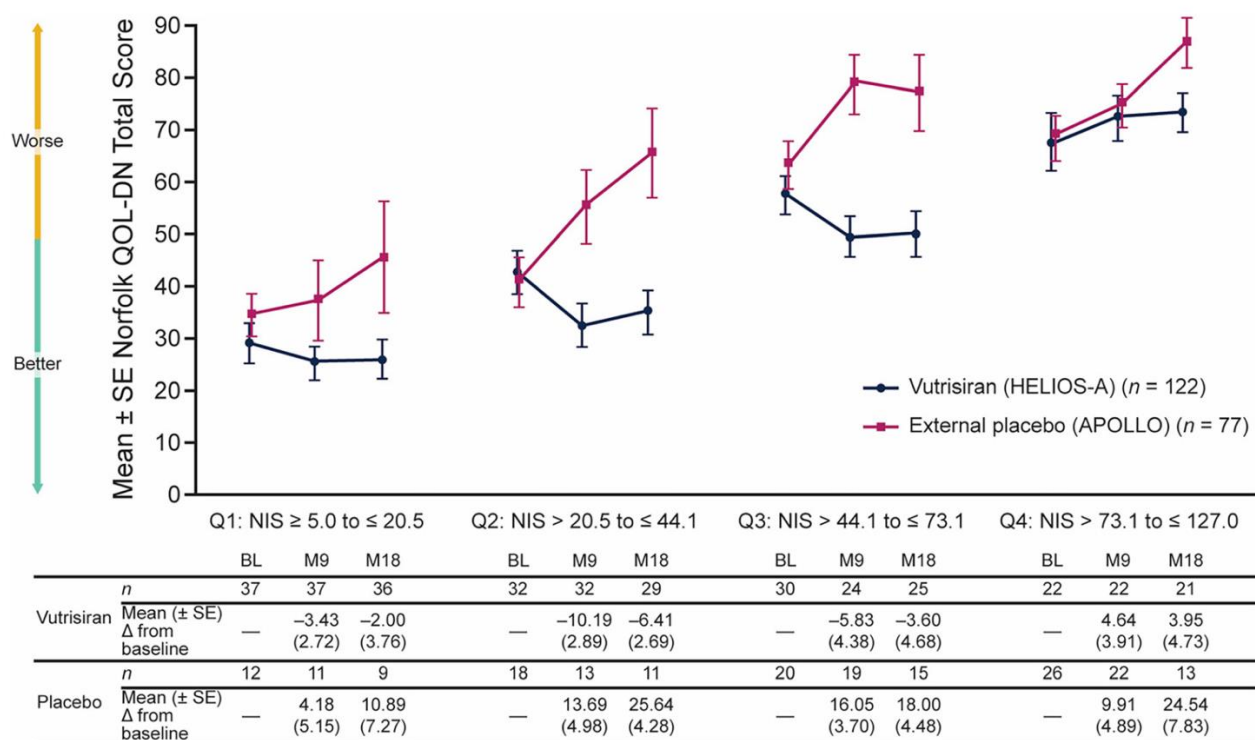
Figura 9. Média de mNIS+7 por subgrupo de gravidade



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-QDS (incapacidade)	!	!	+	+	-	-	-
HELIOS-A *	Vutrisirana	Placebo	IMC modificado (status nutricional)	!	!	+	+	-	-	-
HELIOS-A *	Vutrisirana	Placebo	Segurança	!	!	+	+	-	-	-

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

D1 Processo de randomização
D2 Desvios das intervenções pretendidas
D3 Dados de resultados perdido
D4 Medição do desfecho
D5 Seleção do resultado relatado

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.

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

Quadro 6. Qualidade das evidências (GRADE).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento 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

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	Delineamento 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.

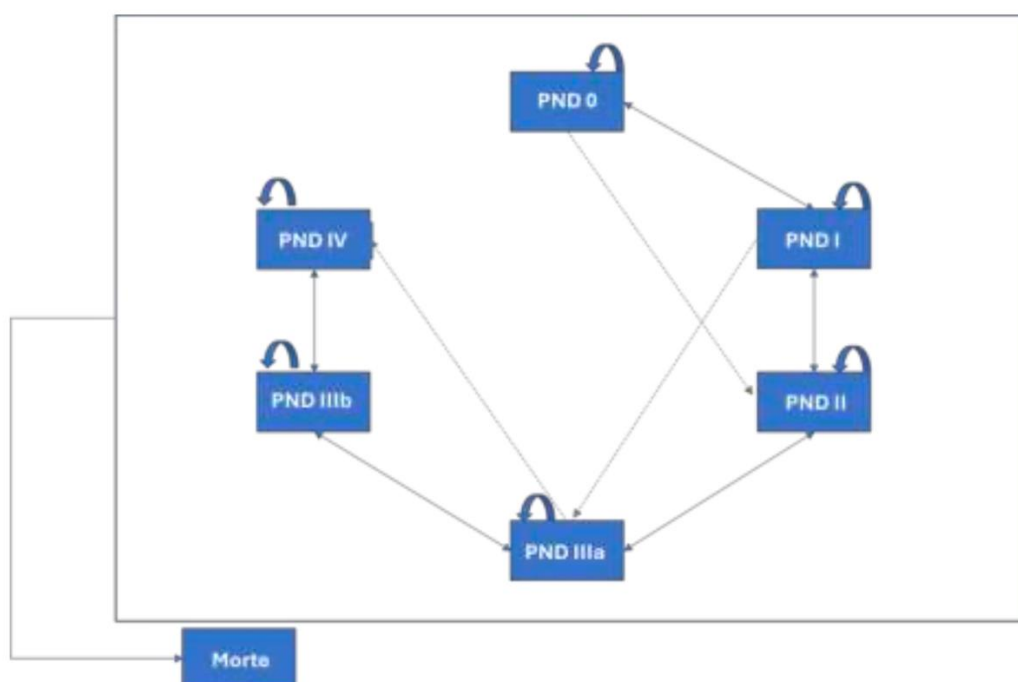
Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

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%

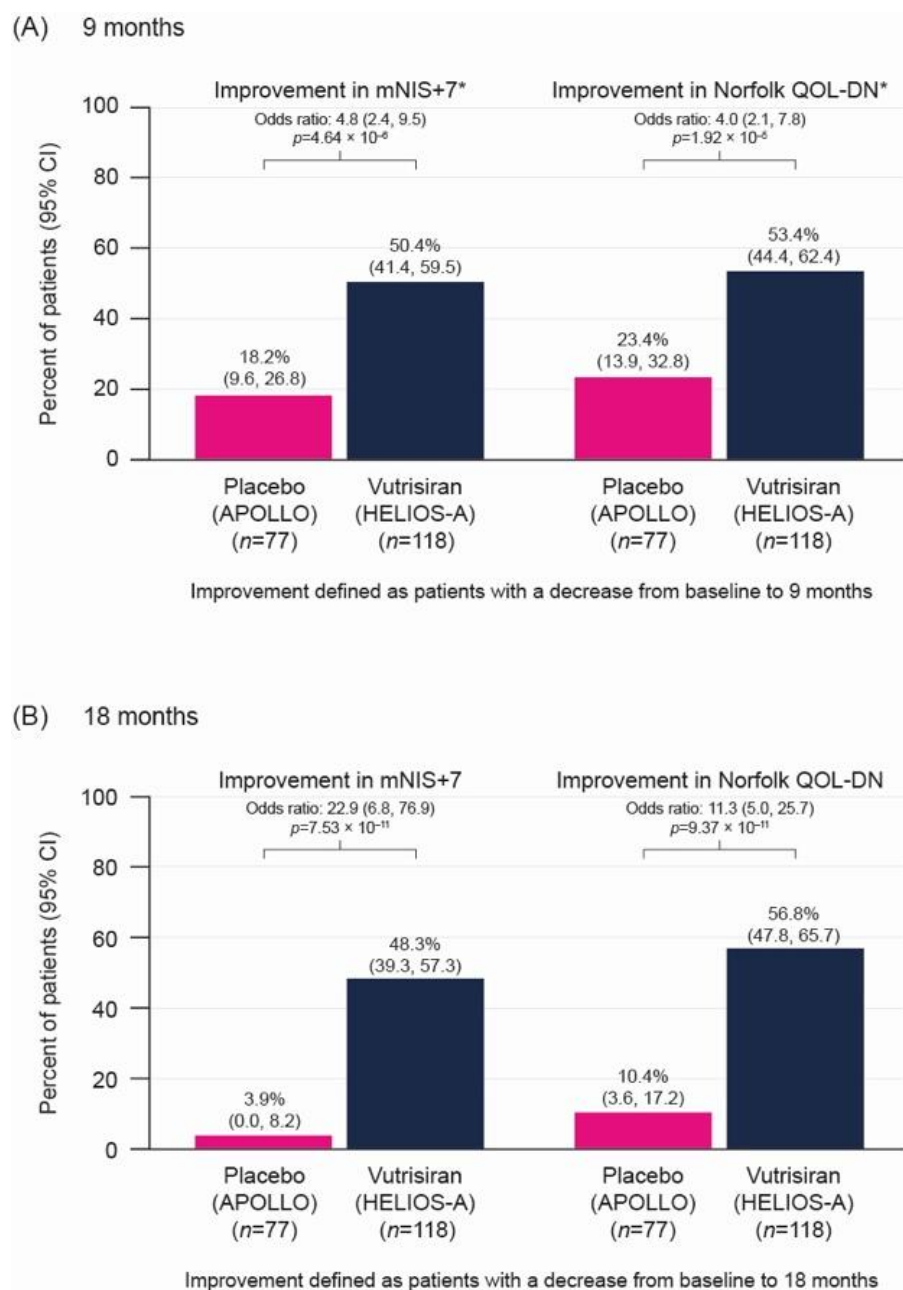
Fonte: Dossiê do demandante.

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.

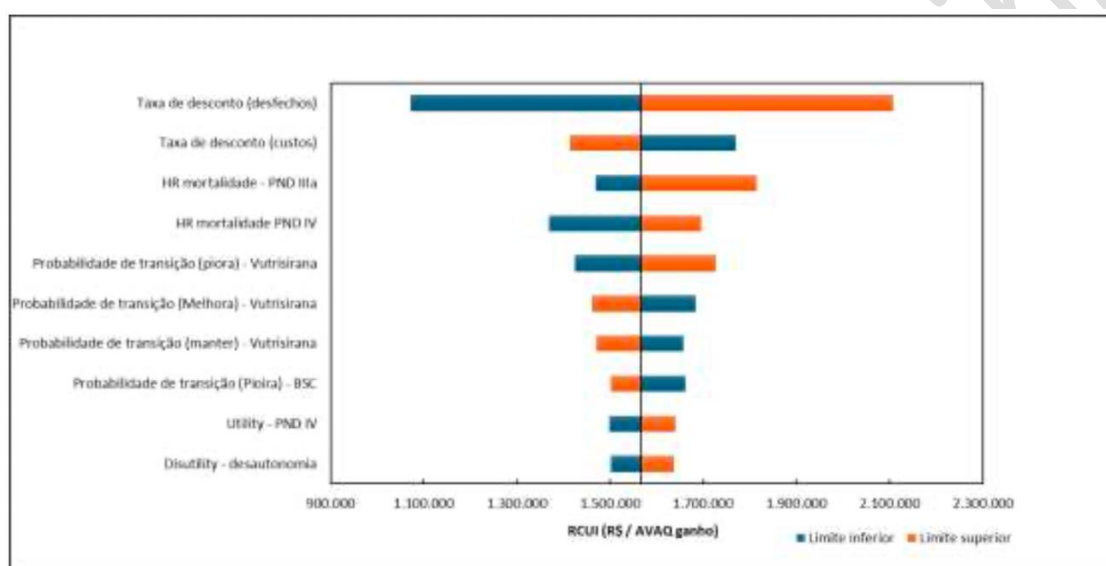
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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



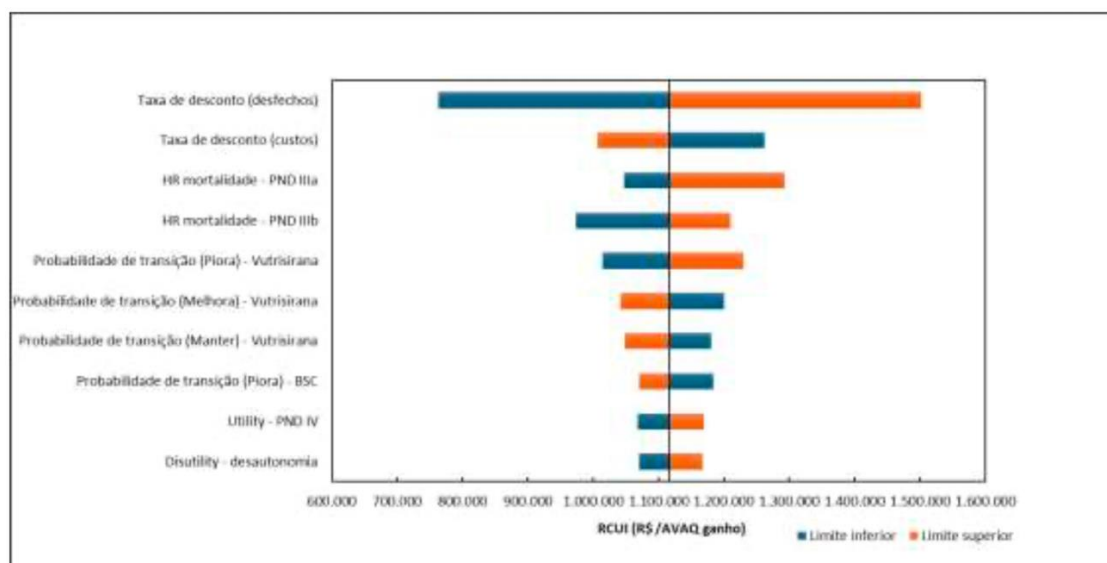
Fonte: Elaborado pelo demandante. HR: *hazard ratio*; PND: *polyneuropathy disability*; BSC: melhor cuidado de suporte; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

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.

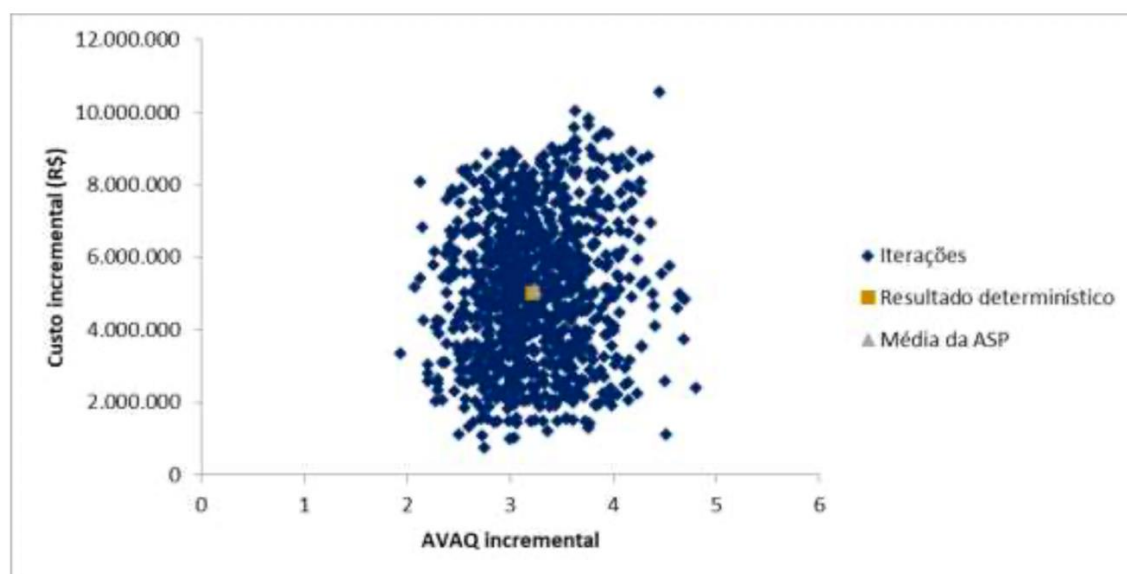
A taxa de desconto para custos e desfechos foi o parâmetro de maior impacto nos resultados vistos no Cenário 1 e 2, e este parâmetro deveria seguir a diretriz de 5% e não faz sentido conter variação do parâmetro. Desta forma, as taxas de mortalidade dos estágios IIIa, IIIb e IV são os parâmetros que 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

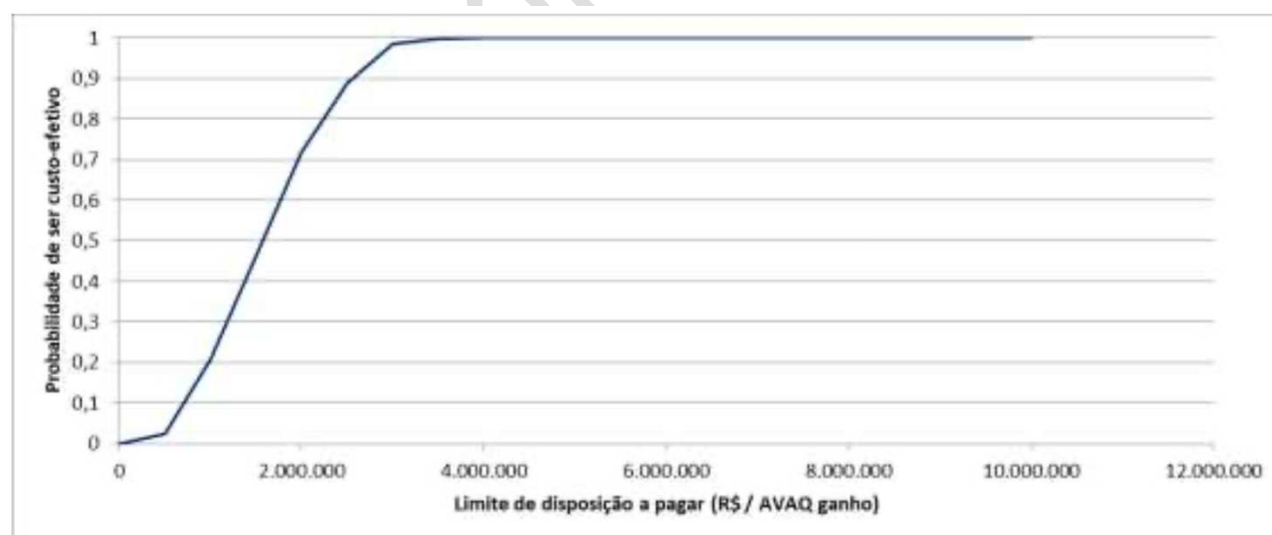
Figura 17. Plano de custo-efetividade, cenário 1.



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.



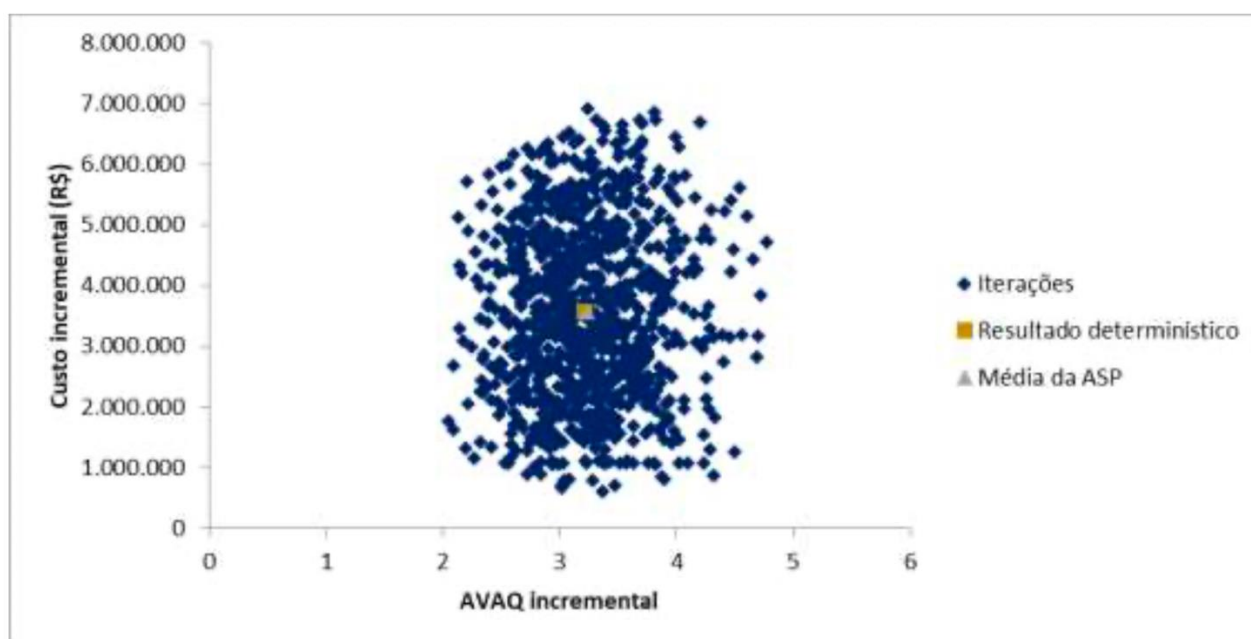
Fonte: Retirado do dossiê e dados conferidos pela Conitec. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

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.

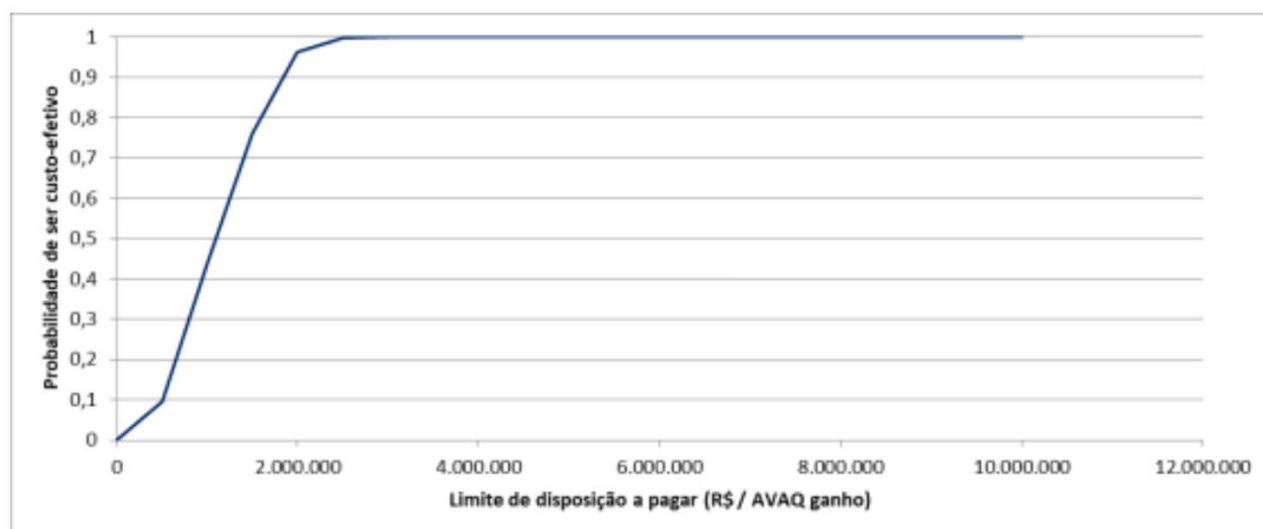
Figura 19. Plano de custo-efetividade, cenário 2.



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.



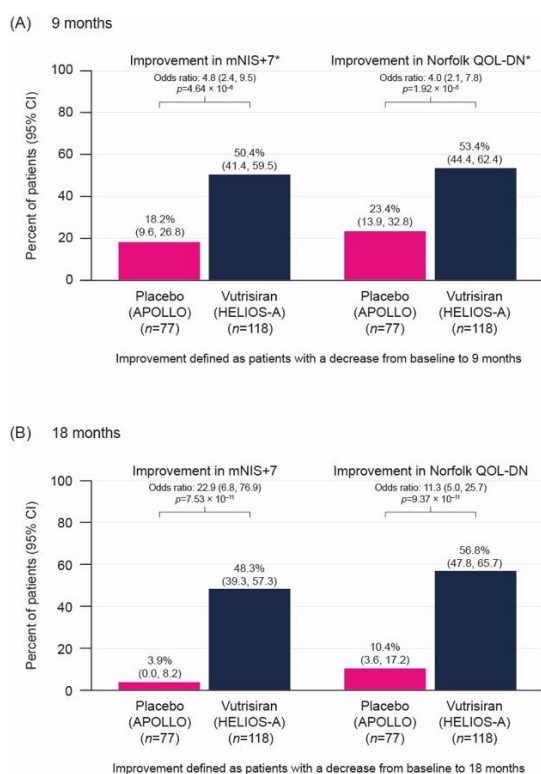
Fonte: Retirado do dossiê e dados conferidos pela Conitec. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade

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.

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 - Alynlam 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 Sequeira 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

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

				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 vies 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/3540053/)
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. ClinicalTrials.gov. Pagina inicial ClinicalTrials.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