

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

AMVUTTRA (VUTRISIRAN)

Tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

16/10/2024

Amvuttra (Vutrisiran)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 09/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Vutrisiran

Nome do medicamento: Amvuttra

Apresentação:

Amvuttra – 1 embalagem de solução injetável em seringa pré-cheia (0,5 ml), doseada a 50 mg/ml, nº registo 5846308

Titular da AIM: Alnylam Netherlands B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Amvuttra (Vutrisiran) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2.*

Face aos comparadores tafamidis e inotersen, vutrisiran foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Face ao comparador patisiran, vutrisiran foi sugestivo de não inferioridade.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Amvuttra (Vutrisiran), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos face ao comparador inotersen, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Estima-se que em todo o mundo haja cerca de 10.000 doentes com este tipo de polineuropatia, com grande variabilidade geográfica, sendo Portugal um dos países com maior número de doentes (a primeira descrição desta doença é aliás portuguesa, por Corino de Andrade). A epidemiologia portuguesa de polineuropatia por amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) foi recentemente estimada, com uma incidência de 71 novos casos por ano (2016) e uma prevalência de 22,93/ 100.000 habitantes (2016), correspondendo a um total de 1.865 doentes em Portugal, com uma mediana de idade de $52,3 \pm 15,4$ anos. Não se dispõe, no entanto, de dados epidemiológicos sobre o número de doentes em Portugal correspondentes aos estadios 1 e 2.

A amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) é uma doença hereditária, multissistémica (com particular relevância sob forma de polineuropatia e cardiomiopatia), degenerativa, de transmissão autossómica dominante, que se manifesta na idade adulta e cuja progressão, sem tratamento, pode ser fatal na primeira década da doença.

Fisiologicamente a proteína transtirretina é produzida e secretada pelo fígado, podendo transportar tiroxina e retinol. A sintomatologia e história natural da doença são bastante heterogéneos, mas do ponto de vista fisiopatológico as diferentes mutações da transtirretina que podem causar a doença (sendo a Val30Met a mais frequente) têm como consequência comum a alteração da conformação proteica, com deposição amiloide sobretudo nos nervos, coração e trato gastrointestinal, sendo esta acumulação progressiva de proteínas fibrilares insolúveis responsável pela disfunção progressiva de órgão. No que concerne a polineuropatia as manifestações são sensitivas e motoras (condicionando a marcha e atividades de vida diária), bem como autonómicas (com repercussão cardiovascular, gastrointestinal e esfinteriana)

Das múltiplas classificações da doença, assume particular relevância o estadiamento consoante a capacidade ambulatoria: estadio 1 - marcha autónoma, estadio 2 – marcha com auxiliares da marcha, estadio 3 – acamado ou deslocação em cadeira de rodas.

A literatura médica é parca no que concerne a carga da doença, mas alguns dados da história natural são razoavelmente objetivos. Se não tratada, esta doença é fatal na primeira década após o aparecimento de sintomas. Em termos de qualidade de vida, embora não quantificada, a própria

classificação da doença em doentes com ou sem capacidade ambulatoria ilustra a incapacidade potencial significativa da doença e a necessidade de apoio de terceiros, cuidadores.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

As alternativas existentes são:

- Tafamidis para os doentes em estadio 1;
- Patisiran para os doentes em estadio 1 ou estadio 2;
- Inotersen para os doentes em estadio 1 que não respondem a tafamidis e doentes em estadio.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparadores selecionados e subpopulações

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 – naïve.	Vutrisiran	<ul style="list-style-type: none">• Tafamidis• Patisiran
Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 – com progressão ou ausência de resposta após tafamidis.	Vutrisiran	<ul style="list-style-type: none">• Patisiran• Inotersen
Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 2.	Vutrisiran	<ul style="list-style-type: none">• Patisiran• Inotersen

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Posologia: A dose recomendada é de 25 mg administrados por via subcutânea, uma vez a cada três meses Duração: Terapêutica a longo prazo.
	Medicamento comparador	Patisiran: A dose recomendada é de 300 µg/kg administrados por perfusão intravenosa, uma vez a cada 3 semanas. Duração: Terapêutica a longo prazo. Tafamidis: A dose recomendada é de 20 mg administrados por via oral, uma vez ao dia. Duração: Terapêutica a longo prazo. Inotersen: A dose recomendada é de 284 mg, administrada por injeção subcutânea. As doses devem ser administradas uma vez por semana. Duração: Terapêutica a longo prazo.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Sem necessidade de medicação prévia
	Medicamento comparador	Patisiran: <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de administração prévia de: corticosteróide (dexametasona 10 mg IV), antagonista H1 (difenidramina 50mg, IV), antagonista H2 (famotidina 40mg, oral), paracetamol (500 mg, oral) • Custo do hospital de dia nas terapêuticas endovenosas Tafamidis e inotersen sem necessidade de medicação prévia.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidas encontram-se na Tabela 3, tendo estas medidas de resultado sido classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Neuropatia (ex. por escala validada)	8	Crítica
Capacidade de marcha	7	Crítica
Manifestações não neurológicas	7	Crítica
Estudos eletrofisiológicos (ex. EMG)	5	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo HELIOS-A²: estudo fase 3, multicêntrico, aleatorizado e aberto, para avaliar a eficácia e segurança de vutrisiran ao longo de 18 meses, em doentes com amiloidose ATTRh e polineuropatia.

Submeteu também o estudo HELIOS-B: estudo fase 3, multicêntrico, aleatorizado e duplamente oculto. Este estudo, atualmente, não apresenta dados disponíveis (ensaio clínico a decorrer) e por isso foi excluído nesta avaliação.

Submeteu ainda, uma revisão sistemática da literatura³, uma meta-análise em rede⁴ do vutrisiran *versus* patisiran e inotersen; e uma comparação indireta entre vutrisiran e tafamidis.

HELIOS-A (EudraCT nº. 2018-002098-23)²

O estudo HELIOS-A, foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado e aberto, realizado para avaliar a eficácia e segurança de vutrisiran ao longo de 18 meses, em doentes com amiloidose ATTRh e polineuropatia. O estudo foi conduzido em 22 países (57 centros de investigação), incluindo Portugal.

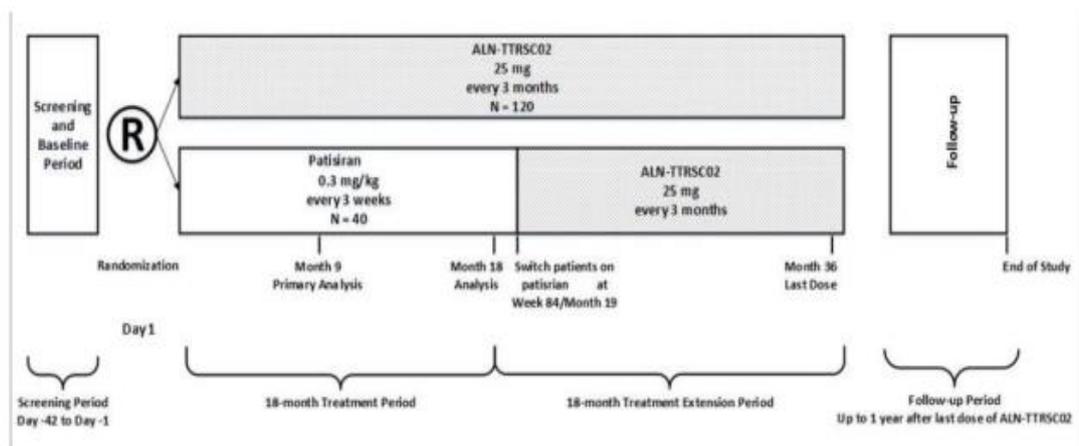
Os dados submetidos e analisados correspondem ao período até 26 agosto de 2021. Este estudo considerou como braço de controlo externo, o grupo placebo do estudo APOLLO, seguindo as orientações da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) da EMA, para ensaios clínicos em doenças raras, assim como da *US FDA's 21st Century Cures Act* (Secção 3012 - medicamentos para doenças raras).

Desenho de estudo

O estudo incluiu um período de *screening* com duração de 42 dias, um período de tratamento, com duração de 18 meses, seguido de um período de extensão de tratamento.

No período de extensão de tratamento, durante um período adicional de 18 meses, com desenho aberto, os doentes receberam tratamento subsequente com um de dois regimes: 25 mg de vutrisiran subcutâneo (SC) de 3 em 3 meses ou 50 mg de vutrisiran SC de 6 em 6 meses, durante um período adicional de 18 meses.

Figura 1. Desenho do estudo EudraCT nº. 2018-002098-23 (HELIOS-A)



Note: ALN-TTRSC02=vutrisiran

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: Adultos, com idades entre 18 e 85 anos; Diagnóstico de amiloidose ATTRh estabelecido com base na detecção da mutação do gene TTR; *Neuropathy impairment score* (NIS) entre 5 e 130; *Polyneuropathy disability* (PND) igual ou inferior a IIB; Estado funcional avaliado pelo *Karnofsky performance score* (KPS) igual ou superior a 60%.

Os critérios de exclusão do estudo incluíam: Doentes que apresentassem os seguintes parâmetros em relação à função hepática: AST e ALT superior a 1,5 vezes o limite superior do valor de referência; bilirrubina total dentro dos limites do normal, um INR superior ao limite superior do valor de referência e INR superior a 3,5 em doentes sob anticoagulantes) e apresentação de uma taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30 mL/min/1,73m²; contagem de neutrófilos inferior a 1.500 células por milímetro cúbico, e uma contagem de plaquetas inferior a 50.000 células por milímetro cúbico; Transplante hepático prévio, ou planejado durante o período de estudo; Presença de neuropatia sensoriomotora ou autonômica não relacionada com a amiloidose ATTRh; Classificação *New York Heart Association* (NYHA) superior a II; Diagnóstico prévio com outras formas (não-ATTRh) de amiloidose e amiloidose leptomenigeal; Tratamento prévio com fármacos de redução de TTR; Doentes que estivessem atualmente a tomar tafamidis, doxiciclina, ou ácido tauroursodesoxicólico (tinham de ter um período de *washout* destes fármacos de 14 dias para poderem entrar no estudo); Foram também excluídos os doentes com infecção ativa para hepatite B e C e tivessem infecção por VIH; Doentes com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 (há pelo menos 5 anos), apresentassem hipo ou hipertireoidismo,

tivessem um cancro nos últimos 2 anos, apresentassem um síndrome coronário agudo nos últimos 3 meses.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados (n=164) na proporção de 3:1, para receberem 25 mg de vutrisiran (n=122) por via SC, de 3 em 3 meses ou 0,3 mg/kg de patisiran (n=42) por via intravenosa, de 3 em 3 semanas, através de um sistema de resposta interativa (IRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho aberto, e a aleatorização foi estratificada pelo NIS (<50 *versus* ≥50) e genótipo TTR (presença da mutação V30M ou sem mutação V30M) no basal.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária consistiu em avaliar a eficácia de vutrisiran para o tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia (diferença do mNIS+7 desde a avaliação inicial até aos 18 meses de tratamento, entre o grupo tratado com vutrisiran e placebo).

As medidas de resultado secundárias foram determinar a eficácia do vutrisiran na qualidade de vida, velocidade da marcha, neuropatia, estado nutricional e nível de incapacidade, e demonstrar a não inferioridade do vutrisiran em relação ao patisiran no que respeita a níveis séricos de TTR.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população *Modified Intent-to-Treat* (mITT), que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, sendo analisados de acordo com o tratamento recebido.

O método de análise planeado para medidas de resultado secundárias encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4. Método de análise planejado para os resultados secundários mNIS+7 e Norfolk QoL-DN – estudo HELIOS-A

Analysis	Description	Population	Analysis Model
Primary Month 18 Analysis	Evaluation where Month 18 data after initiation of local standard treatment OR on or after COVID-19 serious adverse event were censored	mITT	MMRM Continuous covariate: baseline value Categorical factors: treatment, visit, genotype, age at symptom onset, baseline NIS ^a Interaction: treatment by visit
Sensitivity Analysis 1 ^b	Sensitivity evaluation where Month 18 data after initiation of local standard treatment OR on or after COVID-19 serious adverse event were included	mITT	MMRM Continuous covariate: baseline value Categorical factors: treatment, visit, genotype, age at symptom onset, baseline NIS ^a Interaction: treatment by visit
Sensitivity Analysis 2	Sensitivity evaluation where a propensity score was included as an analysis covariate, where the propensity score was estimated incorporating important baseline variables that covers potential differences between the APOLLO and HELIOS-A study populations	mITT	MMRM Continuous covariates: baseline value, propensity score Categorical factors: treatment, visit, genotype, age at symptom onset, baseline NIS ^a Interaction: treatment by visit
Sensitivity Analysis 3	Sensitivity evaluation where a pattern-mixture model was applied under the assumption that missing at random did not apply for patients with missing Month 18 data after stopping study treatment or who died before Month 18 due to reasons unrelated to COVID-19	mITT	Pattern-mixture model (modified ANCOVA/MI) Continuous covariate: baseline value Categorical factors: treatment, genotype, age at symptom onset
Other Analysis: Binary endpoint ^c	Evaluation of percentage of patients improving from baseline	mITT	CMH Stratification factor: genotype
Other Analysis: Efficacy PP	Evaluation representing the hypothetical scenario where the COVID-19 pandemic had not occurred	Month 18 Efficacy PP	MMRM Continuous covariate: baseline value Categorical factors: treatment, visit, genotype, age at symptom onset, baseline NIS ^a Interaction: treatment by visit

Fonte: Extraído de referência 2

Estimou-se que seria necessário um tamanho amostral de, aproximadamente, 160 doentes, de forma a permitir uma análise de segurança robusta e para a obtenção de um poder estatístico >90% na análise de superioridade face a placebo e não inferioridade face a patisiran.

Para o *outcome* primário de eficácia mNIS+7 e *outcome* secundário Norfolk QoL-DN (pontuação total), o grupo vutrisiran, no estudo HELIOS-A, foi comparado com o grupo placebo do estudo APOLLO.

Em relação à variação do mNIS+7 entre o valor basal e os 9 meses, estimou-se uma média observada (\pm desvio padrão [DP]) de 15 ± 17 pontos para o grupo placebo do estudo APOLLO. Assumindo uma variação média de 0 pontos para o grupo vutrisiran, houve um poder de >90% para estabelecer a superioridade em relação ao placebo, usando um teste T bilateral, com um nível de significância de 0,05.

Em relação à variação Norfolk-QoL DN *score* (pontuação total), entre o valor basal e os 9 meses, a média observada (\pm SD) foi de $11,5 \pm 19,2$ pontos para o grupo placebo do estudo APOLLO. Assumindo uma variação média de -4 pontos para o grupo vutrisiran, houve um poder >90% para estabelecer a superioridade em relação ao placebo, usando um teste T bilateral, com um nível de significância de 0,05.

Para a avaliação da segurança, foi calculado um tamanho amostral superior a 100 doentes no grupo do vutrisiran, assumindo que permite calcular a verdadeira incidência cumulativa de eventos adversos relacionados com o medicamento num ano e que não seja superior a 3%, quando nenhum evento adverso é observado.

Adicionalmente, foi realizada uma análise *post-hoc* dos principais indicadores de eficácia, com recurso a modelo de efeitos mistos para medidas repetidas (MMRM), para a comparação dos grupos vutrisiran e patisiran do estudo HELIOS-A, ao mês 18.

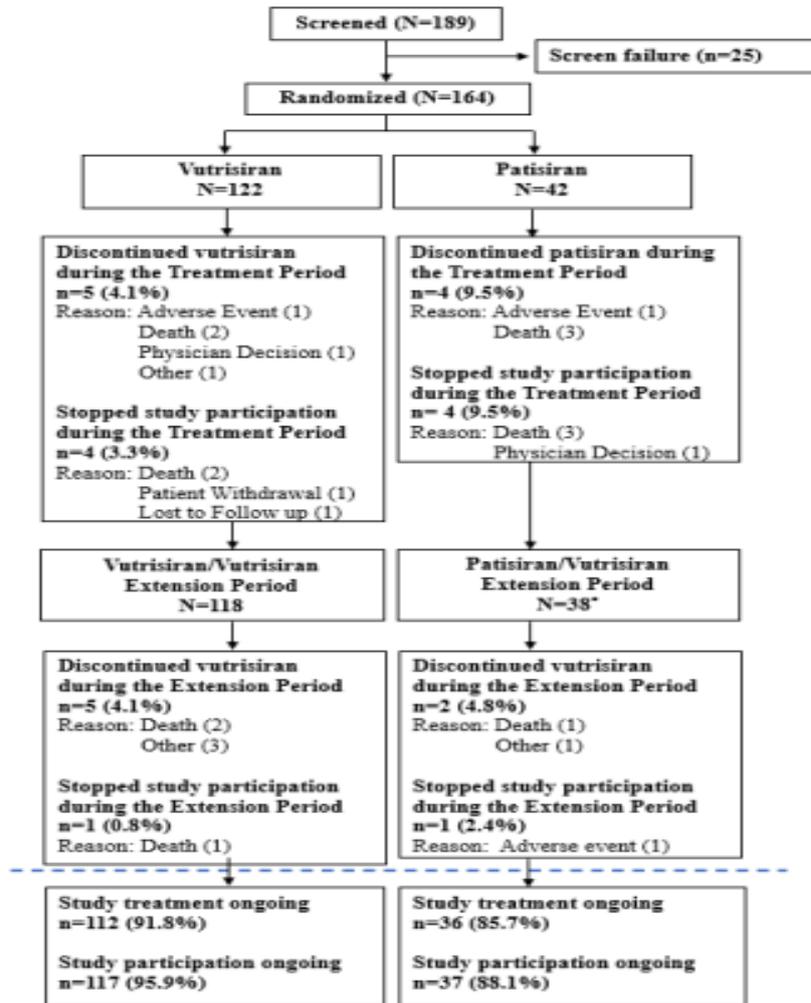
Resultados

Fluxo de doentes

Foram avaliados 189 doentes, dos quais 164 doentes foram randomizados (122 doentes no braço vutrisiran e 42 doentes no braço patisiran). Do total de doentes, 5/122 doentes (4,1%) do braço vutrisiran, e 4/42 doentes (9,5%) no braço patisiran, descontinuaram precocemente o tratamento, durante o período de tratamento. Os motivos que levaram à descontinuação de tratamento foram: no braço vutrisiran, morte ($n=2$, 1,6%), estas mortes não foram relacionadas com o fármaco, de acordo com os investigadores, e foram resultado das patologias de base, nomeadamente: uma morte em cada braço foi pneumonia por infeção por SARS-CoV-2 e oclusão da artéria ilíaca; no braço patisiran: morte ($n=3$, 7,1%); de acordo com os investigadores, estas mortes não estavam relacionadas com o fármaco, mas resultado de complicações de patologias de base, nomeadamente: doença arterial coronária, arritmia cardíaca e pneumonia por infeção por SARS-CoV-2.

No período de extensão, 5/118 doentes (4,1%) do grupo vutrisiran, e 2/38 doentes (9,5%) no grupo patisiran, descontinuaram precocemente o tratamento, durante o período de tratamento.

Figura 2. Fluxo de doentes no estudo HELIOS-A



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

No braço vutrisiran a média de idades foi de 57,8 anos (26 a 85) e a maioria dos doentes era de raça caucasiana (70,5%) e do sexo masculino (64,8%). No grupo patisiran as características demográficas eram similares, média de idades 58,0 anos (31 a 81), 69,0% dos doentes de raça caucasiana, e 64,3% do sexo masculino. Os doentes no grupo controlo externo (estudo APOLLO) eram em média, aproximadamente, 4 anos mais velhos que os doentes do grupo de intervenção (estudo HELIOS-A). Em todos os braços (vutrisiran, patisiran e placebo) existia uma maior representatividade da raça caucasiana.

Tabela 5. Características demográficas dos doentes no estudo HELIOS-A

Demographic	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Age at informed consent (years)				
Mean (SD)	62.2 (10.8)	57.8 (13.2)	58.0 (10.5)	57.9 (12.5)
Median (min, max)	63.0 (34, 80)	60.0 (26, 85)	60.0 (31, 81)	60.0 (26, 85)
Age group (years), n (%)				
18 to 64	44 (57.1)	76 (62.3)	31 (73.8)	107 (65.2)
65 to 74	24 (31.2)	39 (32.0)	9 (21.4)	48 (29.3)
≥75	9 (11.7)	7 (5.7)	2 (4.8)	9 (5.5)
Sex, n (%)				
Male	58 (75.3)	79 (64.8)	27 (64.3)	106 (64.6)
Female	19 (24.7)	43 (35.2)	15 (35.7)	58 (35.4)
Race, n (%)				
White	50 (64.9)	86 (70.5)	29 (69.0)	115 (70.1)
Asian	25 (32.5)	21 (17.2)	8 (19.0)	29 (17.7)
Black or African American	1 (1.3)	4 (3.3)	4 (9.5)	8 (4.9)
Other	0	10 (8.2)	1 (2.4)	11 (6.7)
More than one race	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Unknown	1 (1.3)	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	65 (84.4)	109 (89.3)	38 (90.5)	147 (89.6)
Hispanic or Latino	11 (14.3)	12 (9.8)	4 (9.5)	16 (9.8)
Unknown	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Region, n (%)				
North America	10 (13.0)	27 (22.1)	8 (19.0)	35 (21.3)
Western Europe	36 (46.8)	43 (35.2)	20 (47.6)	63 (38.4)
Rest of the World	31 (40.3)	52 (42.6)	14 (33.3)	66 (40.2)

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação ao basal, os braços vutrisiran e patisiran apresentam uma proporção significativa de doentes em estadio 1 (68,9% no braço vutrisiran e 73,8% no braço patisiran), enquanto que no controlo externo apenas 48,1% dos doentes apresentavam estadio 1. Nos braços vutrisiran e patisiran, menos de metade dos doentes apresentam estadio 2 (31,1% no braço vutrisiran e 26,2 no braço patisiran). Adicionalmente, 61,5% no braço vutrisiran, 78,6% no braço patisiran e 53,2% no controlo externo tinham sido previamente tratados com um tetrâmero estabilizador (a grande maioria com tafamidis).

No braço vutrisiran, a média do número de anos desde o diagnóstico de amiloidose ATTRh era de 3,35 anos (0 a 15,3), e a maioria dos doentes (60,7%) apresentava uma idade igual ou superior a 50 anos á data do início dos sintomas. O valor médio de NIS era cerca de 43,02 (5,0 a 127,0), a média do valor de

mNIS+7 era de 60,55 pontos (2,5 a 158,0 pontos) e o valor médio no basal do *score* Norfolk QoL-DN era de 47,1 (-1 a 105). A maioria dos doentes apresentava no basal um *score* de PND I (36,1%) ou II (41,0%); 13,1% e 9,8% apresentavam PND IIIA ou IIIB, respetivamente. Globalmente, 22 mutações de TTR estavam expressas, e 55,7% dos doentes apresentavam uma mutação genotípica non-V30M. As mutações genotípicas non-V30M, mais comuns, presentes em mais de >5% dos doentes foram a Thr60Ala, Glu89Gln e Ala97Ser. O uso prévio de um tetrâmero estabilizador foi reportado em 61,5% dos doentes.

No braço vutrisiran 44,3% dos doentes apresentavam uma mutação genotípica V30M; 20,5% V30M com início precoce. Um total de 32,8% dos doentes cumpriam os critérios pré-definidos para inclusão na subpopulação cardíaca. De acordo com a classificação NYHA, 9,0% dos doentes apresentava insuficiência cardíaca classe I, 35,2% insuficiência cardíaca de classe II, e 55,7% não apresentava insuficiência cardíaca.

No braço patisiran, a média do número de anos desde o diagnóstico de amiloidose ATTRh era de 3,59 anos (0,1 a 12,5), e a maioria dos doentes (71,4%) apresentava uma idade igual ou superior a 50 anos á data do início dos sintomas. O valor médio de NIS era inferior a 50 em 64,3% dos doentes, a média do valor de mNIS+7 era de 57,69 pontos (7,0 a 137,6 pontos) e o valor médio no basal do *score* Norfolk QoL-DN era de 47,3 (1 a 125). Globalmente, 13 mutações de TTR estavam expressas, e 47,6% dos doentes apresentavam uma mutação genotípica non-V30M.

No estudo HELIOS-A os doentes tratados com vutrisiran, apresentavam um largo leque relativamente a gravidade da neuropatia (moderada, valor basal de NIS (5 a 127)), variantes TTR (22 variantes diferentes: 44,3% V30M), e manifestações da doença (32,8% dos doentes com envolvimento cardíaco).

Tabela 6. Características clínicas dos doentes no estudo HELIOS-A

Demographic	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Time since hATTR diagnosis (years)				
Mean (SD)	2.60 (3.24)	3.35 (3.69)	3.59 (3.16)	3.41 (3.55)
Median (min, max)	1.41 (0.0, 16.5)	1.94 (0.0, 15.3)	2.39 (0.1, 12.5)	2.22 (0.0, 15.3)
Age (years) at hATTR symptom onset, n (%)				
<50	20 (26.0)	48 (39.3)	12 (28.6)	60 (36.6)
≥50	57 (74.0)	74 (60.7)	30 (71.4)	104 (63.4)
Neuropathy Impairment Score ^{a,b} , n (%)				
<50	35 (45.5)	78 (63.9)	27 (64.3)	105 (64.0)
≥50 to <100	33 (42.9)	39 (32.0)	13 (31.0)	52 (31.7)
≥100	9 (11.7)	5 (4.1)	2 (4.8)	7 (4.3)
Genotype ^a , n (%)				
V30M	40 (51.9)	54 (44.3)	20 (47.6)	74 (45.1)
Non-V30M	37 (48.1)	68 (55.7)	22 (52.4)	90 (54.9)
Early onset V30M (<50 years of age at onset), n (%)				
Yes	10 (13.0)	25 (20.5)	8 (19.0)	33 (20.1)
No	67 (87.0)	97 (79.5)	34 (81.0)	131 (79.9)
Previous tetramer stabilizer use ^a , n (%)				
No	36 (46.8)	47 (38.5)	9 (21.4)	56 (34.1)
Yes	41 (53.2)	75 (61.5)	33 (78.6)	108 (65.9)
Time since discontinuation of previous tetramer stabilizer use (days)				
Mean (SD)	31.39 (29.32)	58.08 (179.59)	28.48 (30.56)	49.04 (150.90)
Median (min, max)	22.00 (6.0, 148.0)	18.00 (4.0, 1210.0)	19.00 (4.0, 122.0)	18.00 (4.0, 1210.0)
Previous tetramer stabilizer, n (%)				
Tafamidis	27 (35.1)	53 (43.4)	25 (59.5)	78 (47.6)
Diflunisal	14 (18.2)	22 (18.0)	8 (19.0)	30 (18.3)
Karnofsky Performance Status (KPS), n (%)				
60	22 (28.6)	17 (13.9)	5 (11.9)	22 (13.4)
70-80	45 (58.4)	73 (59.8)	27 (64.3)	100 (61.0)
90-100	10 (13.0)	32 (26.2)	10 (23.8)	42 (25.6)
New York Heart Association (NYHA) classification, n (%)				
No heart failure ^c	-	68 (55.7)	21 (50.0)	89 (54.3)
I	40 (51.9)	11 (9.0)	5 (11.9)	16 (9.8)
II	36 (46.8)	43 (35.2)	16 (38.1)	59 (36.0)
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Missing	1 (1.3)	0	0	0
NT-proBNP, n (%)				
≤3000 ng/L	66 (85.7)	112 (91.8)	37 (88.1)	149 (90.9)
>3000 ng/L	9 (11.7)	10 (8.2)	5 (11.9)	15 (9.1)
Missing	2 (2.6)	0	0	0
Cardiac Subpopulation, n (%) ^d				
Yes	36 (46.8)	40 (32.8)	14 (33.3)	54 (32.9)
No	41 (53.2)	82 (67.2)	28 (66.7)	110 (67.1)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 7. Valores dos parâmetros de eficácia no basal (população de mITT) - estudo HELIOS-A

Demographic	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)				
Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.55 (35.99)	57.69 (33.71)	59.82 (35.34)
Median (min, max)	71.50 (11.0, 153.5)	63.50 (2.5, 158.0)	53.44 (7.0, 137.6)	59.94 (2.5, 158.0)
Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) total score				
Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)	47.2 (27.2)
Median (min, max)	53.5 (8, 111)	44.0 (-1, 105)	41.0 (1, 125)	42.0 (-1, 125)
10-meter Walk Test (10-MWT, m/s)				
Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)	1.007 (0.393)
Median (min, max)	0.800 (0.00, 1.53)	1.049 (0.08, 1.87)	1.000 (0.11, 1.93)	1.025 (0.08, 1.93)
Modified Body Mass Index (mBMI, kg/m²)				
Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.5 (234.0)	1060.3 (226.6)	1058.2 (231.4)
Median (min, max)	959.7 (569, 1508)	1047.2 (589, 1723)	1029.1 (646, 1636)	1038.1 (589, 1723)
Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)				
Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)	34.0 (10.4)	34.1 (10.8)
Median (min, max)	30.5 (3, 48)	35.0 (5, 48)	35.0 (9, 47)	35.0 (5, 48)
Polyneuropathy Disability (PND) Score				
I	20 (26.0)	44 (36.1)	15 (35.7)	59 (36.0)
II	23 (29.9)	50 (41.0)	17 (40.5)	67 (40.9)
IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)	7 (16.7)	23 (14.0)
IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)	3 (7.1)	15 (9.1)
IV	1 (1.3)	0	0	0
Neuropathy Impairment Score (NIS)				
Mean (SD)	57.02 (32.04)	43.02 (28.63)	43.11 (28.23)	43.04 (28.44)
Median (min, max)	53.88 (7.0, 125.5)	36.00 (5.0, 127.0)	38.00 (5.5, 115.6)	36.50 (5.0, 127.0)
Serum TTR (mg/L)				
Mean (SD)	198.84 (58.08)	206.11 (61.03)	206.47 (65.28)	206.20 (61.94)
Median (min, max)	196.43 (58.5, 320.1)	203.25 (58.4, 343.2)	203.90 (71.0, 353.2)	203.25 (58.4, 353.2)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

As populações para cada análise apresentam-se na Tabela 8.

Tabela 8. Populações da análise no estudo HELIOS-A

Analysis Population	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Number of patients				
mITT Population	77	122	42	164
TTR PP Population	0	120	40	160
Month 18 Efficacy PP Population	58	96	-	96
Cardiac Subpopulation ^a	36	40	14	54
Safety Population	77	122	42	164
PK Population	-	122	42	164
All Vutrisiran-treated Population	-	122	33	155

Fonte: Extraído de referência 2

Neuropatia (ex. por escala validada) - Pontuação mNIS+7

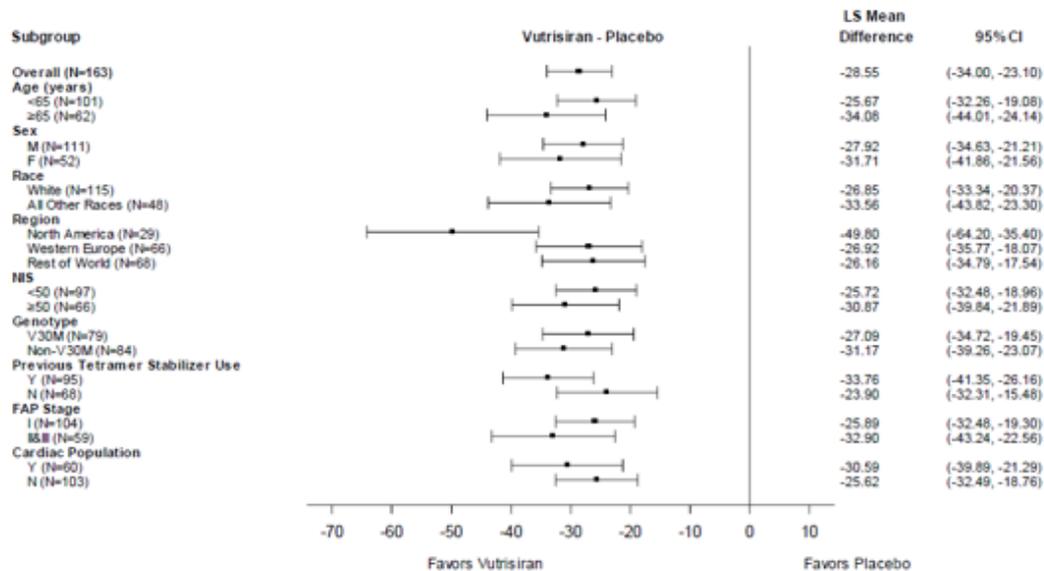
Esta é uma medida composta de lesão neurológica, com pontuações entre 0 (sem lesão) e 304 pontos (lesão máxima). Uma redução em relação ao basal é indicativo de redução da lesão neurológica e sugere melhoria na neuropatia. No mês 18, no grupo placebo, apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de 27,96 pontos; no grupo vutrisiran, uma diferença média dos mínimos quadrados de -0,46 pontos. Adicionalmente, apresentaram uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de -28,55 pontos (IC95% -34,00 a -23,10).

Tabela 9. Variação da pontuação mNIS+7 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Statistic ^a	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	28.09 (2.28)	-0.46 (1.60)
95% CI	(23.58, 32.59)	(-3.61, 2.69)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	-28.55 (2.76)
95% CI	-	(-34.00, -23.10)
p-value	-	6.505E-20

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 10. Diferença entre grupos na pontuação do mNIS+7 por modificadores de efeito (análise de subgrupos, população mITT) – estudo HELIOS-A



Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis. -28,55 pontos (IC95% -34,00 a -23,10).

Tabela 11. Variação da pontuação mNIS+7 no mês 18 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.57 (35.99)	57.68 (33.71)
		SE	4.22	3.26	5.20
		Median	71.50	63.50	53.44
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0	7.0, 137.6
Month 18	Actual	n	51	112	36
		Mean (SD)	101.09 (45.35)	60.24 (40.37)	55.07 (38.26)
		SE	6.35	3.81	6.38
		Median	93.88	59.00	46.75
		Min, Max	21.5, 190.1	1.0, 164.8	8.5, 167.9
	Change from baseline	n	51	112	36
		Mean (SD)	27.90 (22.25)	0.21 (13.86)	1.59 (21.50)
		SE	3.12	1.31	3.58
		Median	26.50	-0.38	1.00
		Min, Max	-15.1, 84.3	-37.8, 50.6	-30.4, 106.1

Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida

Norfolk QoL-DN

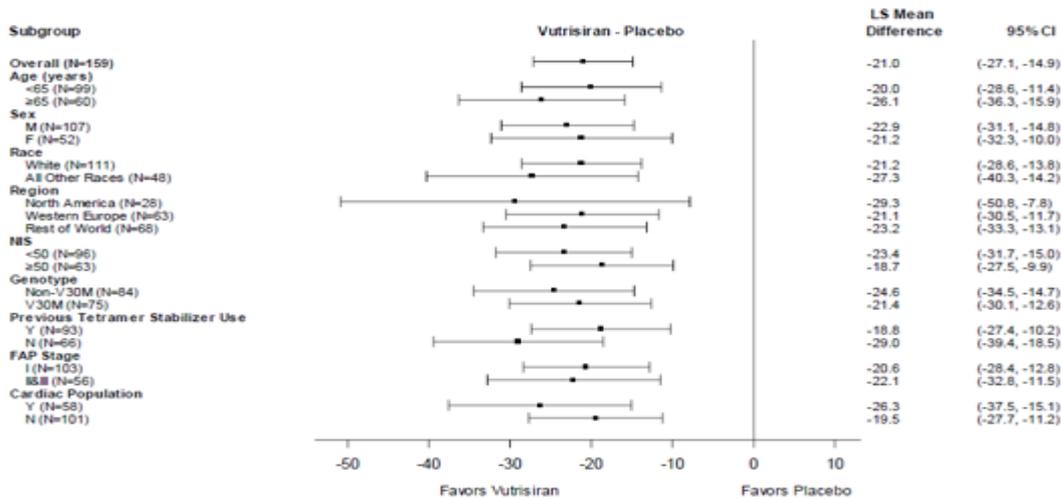
Foi avaliada a variação no Norfolk QoL-DN entre o basal e o mês 18, usando o método modelo misto para medidas repetidas (MMRM). O intervalo de pontuações possíveis varia entre -4 e +136 pontos. Uma diminuição na pontuação do Norfolk QoL-DN em relação ao basal significa melhoria na qualidade de vida, e um aumento em relação ao basal representa agravamento da qualidade de vida. No braço placebo, o Norfolk QoL-DN apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de 14,4 pontos; no braço vutrisiran, o Norfolk QoL-DN apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de -1,2 pontos, com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de -21,0 pontos (IC95% -27,1 a -14,9). Foi observado uma variação, entre o basal e o mês 18, tanto nos doentes com neuropatia em estadio 1 (n= 103; -20,6 pontos; IC95% -28,4 a -12,80), como nos doentes com neuropatia em estadio 2 (n=56; -22,1 pontos; IC95% -32,8 a -11,5).

Tabela 12. Variação da pontuação Norfolk QoL-DN, entre a baseline e o mês 18 (modelo MMRM, população mITT) – estudo HELIOS-A

Statistic*	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	19.8 (2.6)	-1.2 (1.8)
95% CI	(14.7, 24.9)	(-4.8, 2.4)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	-21.0 (3.1)
95% CI	-	(-27.1, -14.9)
p-value	-	1.844E-10

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 13. Diferença entre grupos na Norfolk QoL-DN por modificadores de efeito (análise de subgrupos, população mITT) – estudo HELIOS-A



Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

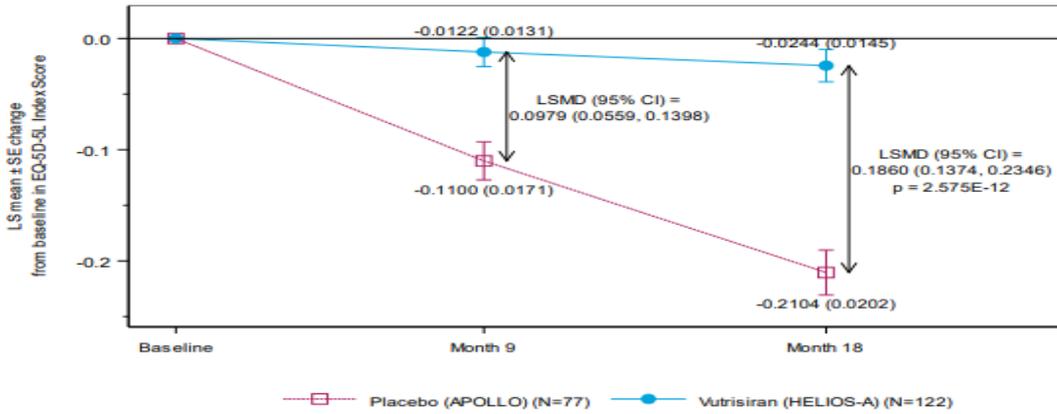
Tabela 14. Variação da pontuação Norfolk QoL-DN, entre o basal e o mês 18 (população mITT)

Visit	Actual/Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	76	121	42
		Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)
		SE	2.8	2.4	4.6
		Median	53.5	44.0	41.0
		Min, Max	8, 111	-1, 105	1, 125
Month 18	Actual	n	49	112	38
		Mean (SD)	71.7 (29.3)	43.1 (27.1)	44.4 (27.3)
		SE	4.2	2.6	4.4
		Median	76.0	42.0	41.5
		Min, Max	5, 114	0, 107	1, 99
	Change from baseline	n	48	111	38
		Mean (SD)	20.2 (21.1)	-2.4 (20.8)	-0.6 (19.3)
		SE	3.1	2.0	3.1
		Median	17.5	-4.0	-2.0
		Min, Max	-31, 77	-52, 67	-49, 58

Fonte: Extraído de referência 2

O EQ-5D-5L é uma medida de qualidade de vida reportada pelo doente baseada em 5 dimensões: mobilidade, autocuidado, atividade habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. A pontuação total é baseada numa escala de 0 a 1, com 0 indicando o pior, e 1 indicando sem deterioração. O EQ-5D-5L apresentou uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +0,19 pontos (IC95% +0,14 a +0,23).

Figura 3. EQ-5D-5L Index Score, variação em relação ao basal, ao longo do tempo (até ao mês 18) (população mITT)

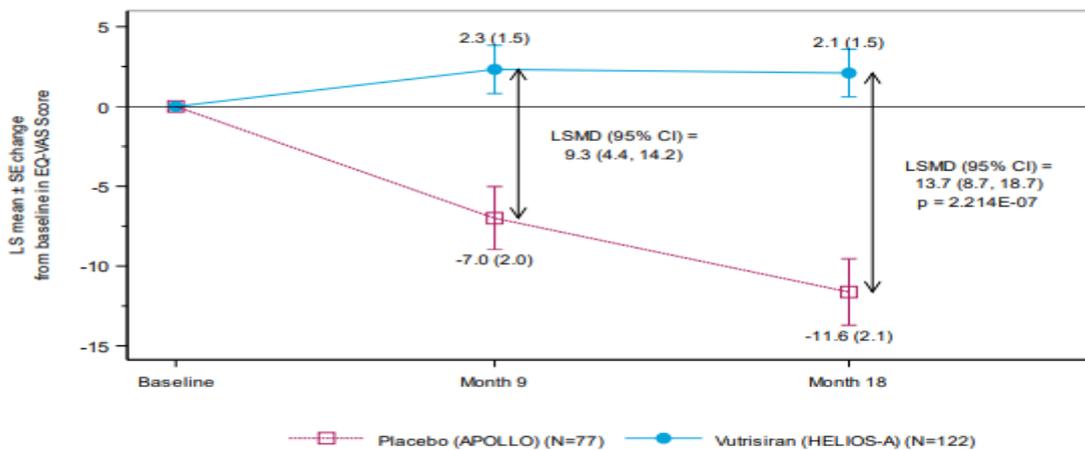


Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

O EQ-VAS é uma medida da saúde global avaliada pelo próprio doente, que é avaliada numa escala de 0 (pior saúde possível) a 100 (melhor saúde possível). O EQ-VAS apresentou uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +13,7 pontos (IC95% +8,7 a +18,7).

Figura 4. EQ-VAS, variação em relação à baseline, ao longo do tempo (até 18 meses) (população mITT)



Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

Capacidade para a marcha - 10- meter Walk Test (MWT)

O 10MWT é uma medida da capacidade de ambulação e de velocidade da marcha. Um aumento na velocidade da marcha em relação ao basal representa uma melhoria. No grupo placebo, o 10-MWT apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de -0,264 metros por segundo (m/s); no grupo vutrisiran, o 10-MWT apresentou diferença média dos mínimos quadrados de +0,024 m/s, com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +0,239 m/s (IC95% +0,154 a +0,325 m/s) Não é apresentada análise por modificadores de efeito, nomeadamente, dados individualizados para a população com neuropatia em estadio 1 e 2.

Tabela 15. Variação da velocidade da marcha (10MWT), entre o basal e o mês 18 (modelo MMRM; população mITT) – estudo HELIOS-A

Statistic ^a	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	-0.264 (0.036)	-0.024 (0.025)
95% CI	(-0.334, -0.194)	(-0.075, 0.026)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.239 (0.043)
95% CI	-	(0.154, 0.325)
p-value	-	1.207E-07

Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

Tabela 16. Variação da velocidade da marcha (10MWT), entre o basal e mês 18 (população mITT) - estudo HELIOS-A

Visit	Actual/ Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	77	122	42
		Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)
		SE	0.036	0.036	0.062
		Median	0.800	1.049	1.000
		Min, Max	0.00, 1.53	0.08, 1.87	0.11, 1.93
Month 18	Actual	n	55	112	38
		Mean (SD)	0.555 (0.395)	1.016 (0.456)	1.006 (0.498)
		SE	0.053	0.043	0.081
		Median	0.571	1.053	1.056
		Min, Max	0.00, 1.68	0.00, 2.34	0.00, 2.19
	Change from baseline	n	55	112	38
		Mean (SD)	-0.260 (0.289)	-0.016 (0.259)	-0.043 (0.276)
		SE	0.039	0.025	0.045
		Median	-0.259	0.005	-0.034
		Min, Max	-0.86, 0.50	-0.91, 0.72	-0.95, 0.45

Fonte: Extraído de referência 2

Capacidade para desempenho de atividades diárias - Escala Rasch-built de Incapacidade Global (R-ODS)

O R-ODS é uma medida reportada pelo doente do grau de incapacidade numa escala de 0 a 48, com 0 representando a maior incapacidade possível e 48 a ausência de qualquer limitação. No grupo placebo, o R-ODS apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de -9,9 pontos; no grupo vutrisiran, R-ODS apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de -1,5 pontos, com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +8,4 pontos (IC95% +6,5 a +10,4).

Tabela 17. Variação R-ODS, entre o basal e o mês 18 (modelo MMRM; população mITT) estudo HELIOS-A

Statistic ^a	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	-9.9 (0.8)	-1.5 (0.6)
95% CI	(-11.5, -8.3)	(-2.6, -0.3)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	8.4 (1.0)
95% CI	-	(6.5, 10.4)
p-value	-	3.541E-15

Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

Tabela 18. Variação R-ODS, entre o basal e o mês 18 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Visit	Actual/Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	n	76	122	42
		Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)	34.0 (10.4)
		SE	1.2	1.0	1.6
		Median	30.5	35.0	35.0
		Min, Max	3, 48	5, 48	9, 47
Month 18	Actual	n	54	113	38
		Mean (SD)	21.0 (13.4)	33.4 (12.2)	34.2 (11.5)
		SE	1.8	1.1	1.9
		Median	19.5	36.0	35.0
		Min, Max	2, 48	3, 48	4, 48
	Change from baseline	n	54	113	38
		Mean (SD)	-9.8 (7.4)	-1.2 (5.5)	-1.2 (5.9)
		SE	1.0	0.5	0.9
		Median	-9.5	0.0	0.0
		Min, Max	-23, 6	-21, 13	-18, 8

Fonte: Extraído de referência 2

Estado nutricional (IMC modificado)

A avaliação do IMCm permitiu avaliar o estado nutricional dos doentes e foi calculado através da multiplicação do IMC e a albumina sérica (g/L). O aumento dos valores de IMCm sugere uma melhoria do estado nutricional. No grupo placebo, o IMCm apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de -115,7 kg/m²; no grupo vutrisiran, o IMCm apresentou uma diferença média dos mínimos quadrados de +25,0 kg/m², com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +140,7 kg/m² (IC95% +108,4 a +172,9).

Tabela 19. Variação IMCm, entre a baseline e mês 18 (modelo MMRM; população mITT) – estudo HELIOS-A

Statistic ^a	APOLLO	HELIOS-A
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Month 18 LS mean (SE)	-115.7 (13.4)	25.0 (9.5)
95% CI	(-142.2, -89.1)	(6.3, 43.8)
LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	140.7 (16.4)
95% CI	-	(108.4, 172.9)
p-value	-	4.159E-15

Fonte: Extraído de referência 2

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

Tabela 20. Variação IMCm, entre o basal e o mês 18 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Visit	Actual/Change	Statistic	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
Baseline	Actual	N	77	122	42
		Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.4 (233.8)	1058.1 (228.8)
		SE	24.4	21.2	35.3
		Median	959.7	1047.2	1029.1
		Min, Max	569, 1508	589, 1723	646, 1636
Month 18	Actual	N	52	113	38
		Mean (SD)	892.7 (221.1)	1078.1 (237.9)	1053.9 (237.2)
		SE	30.7	22.4	38.5
		Median	869.8	1051.1	1012.5
		Min, Max	493, 1382	572, 2120	652, 1593
	Change from baseline	N	52	113	38
		Mean (SD)	-122.1 (96.7)	21.8 (101.1)	6.9 (91.8)
		SE	13.4	9.5	14.9
		Median	-114.5	20.2	-3.0
		Min, Max	-393, 86	-216, 397	-284, 179

Fonte: Extraído de referência 2

Estadio de progressão e ambulação (estadio PAF e pontuação PND)

A classificação do Estadio PAF apresenta-se: 0 (sem sintomas); 1 (ligeira, sintomas limitados aos membros inferiores, e doente sem limitações na marcha); 2 (moderada, com deterioração neuropática, doente com necessidade de assistência na marcha); 3 (grave, com fraqueza generalizada e limitado à cama/cadeira de rodas). Dos doentes com dados disponíveis, no mês 18, 101 (82,8%) doentes no grupo vutrisiran e 34 (44,2%) doentes no grupo placebo apresentaram uma estabilização do estadio PAF em relação ao basal.

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

Tabela 21. Alteração do estadio PAF, entre o basal e o mês 18 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Visit	Actual/ Comparison	Category	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77) (n %)	Vutrisiran (N=122) (n %)	Patisiran (N=42) (n %)
Baseline		n	0	0	0
		I	37 (48.1)	84 (68.9)	31 (73.8)
		II	39 (50.6)	38 (31.1)	11 (26.2)
		III	1 (1.3)	0	0
Month 18	Change from baseline comparison	Improved	0	5 (4.1)	1 (2.4)
		No change	34 (44.2)	101 (82.8)	36 (85.7)
		Worsened	21 (27.3)	9 (7.4)	1 (2.4)
		Missing	22 (28.6)	7 (5.7)	4 (9.5)

Fonte: Extraído de referência 2

A pontuação PND apresenta a seguinte classificação: 0 (sem sintomas); I (Alterações sensitivas nas extremidades, mas com capacidade de marcha preservada); II (dificuldades na marcha, mas sem necessidade de dispositivo médico de apoio); IIIa (necessidade de uma canadiana ou bengala para apoio na marcha); IIIb (necessidade de duas canadianas ou bengalas para apoio na marcha) e IV (doente limitado a cadeira de rodas ou cama). Dos doentes com dados disponíveis, no mês 18, 82 (67,2%) doentes no grupo vutrisiran e 23 (29,9%) doentes no grupo placebo apresentaram uma estabilização da pontuação PND em relação ao basal.

No mês 18, globalmente, os resultados no braço vutrisiran e patisiran foram comparáveis.

Tabela 22. Alteração da pontuação PND, entre o basal e o mês 18 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Visit	Actual/ Comparison	Category	APOLLO	HELIOS-A	
			Placebo (N=77) (n %)	Vutrisiran (N=122) (n %)	Patisiran (N=42) (n %)
Baseline	Actual	I	20 (26.0)	44 (36.1)	15 (35.7)
		II	23 (29.9)	50 (41.0)	17 (40.5)
		IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)	7 (16.7)
		IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)	3 (7.1)
		IV	1 (1.3)	0	0
Month 18	Change from Baseline	Improved	0	13 (10.7)	1 (2.4)
		No change	23 (29.9)	82 (67.2)	30 (71.4)
		Worsened	32 (41.6)	20 (16.4)	7 (16.7)
		Missing	22 (28.6)	7 (5.7)	4 (9.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Manifestações não neurológicas

Consistiram na avaliação cardíaca através de eletrocardiograma, de um conjunto de parâmetros ecocardiográficos pré-especificados, que incluíram: medidas de estrutura cardíaca (espessura média da parede do ventrículo esquerdo [VE] e massa do VE); função sistólica (tensão longitudinal global e débito cardíaco) e função diastólica (volume diastólico final do VE). A diminuição da espessura da parede do VE, massa do VE, tensão longitudinal global, e os aumentos no volume diastólico final e no débito cardíaco representam resultados de melhoria. Verificou-se uma tendência de melhoria associada ao tratamento com vutrisiran, em comparação com placebo.

Tabela 23. Parâmetros ecocardiográficos, entre o basal e mês 18 (população mITT) – estudo HELIOS-A

Parameter	Statistic ^a	APOLLO	HELIOS-A
		Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)
Mean Left Ventricular Wall Thickness (cm)	Baseline mean (SD)	1.568 (0.297)	1.367 (0.385)
	Month 18 LS mean (SE)	0.012 (0.023)	-0.006 (0.016)
	95% CI	(-0.033, 0.057)	(-0.038, 0.026)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	-0.018 (0.028)
	95% CI	-	(-0.074, 0.038)
Left Ventricular Mass (g)	Baseline mean (SD)	248.256 (78.480)	209.907 (91.749)
	Month 18 LS mean (SE)	6.258 (6.270)	0.353 (4.436)
	95% CI	(-6.119, 18.635)	(-8.407, 9.114)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	-5.905 (7.723)
	95% CI	-	(-21.151, 9.342)
Global Longitudinal Strain (%)	Baseline mean (SD)	-16.308 (3.722)	-15.788 (4.024)
	Month 18 LS mean (SE)	0.969 (0.325)	0.575 (0.222)
	95% CI	(0.327, 1.611)	(0.137, 1.014)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	-0.394 (0.394)
	95% CI	-	(-1.172, 0.383)
Left Ventricular End-Diastolic Volume (mL)	Baseline mean (SD)	90.396 (25.691)	83.644 (22.857)
	Month 18 LS mean (SE)	-10.529 (2.027)	-0.040 (1.416)
	95% CI	(-14.531, -6.528)	(-2.837, 2.757)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	10.489 (2.485)
	95% CI	-	(5.582, 15.396)
Cardiac Output (L/min)	Baseline mean (SD)	4.171 (1.345)	3.861 (1.052)
	Month 18 LS mean (SE)	-0.628 (0.106)	-0.041 (0.073)
	95% CI	(-0.838, -0.419)	(-0.186, 0.104)
	LS mean difference (SE) (vutrisiran – placebo)	-	0.587 (0.130)
	95% CI	-	(0.331, 0.843)

Fonte: Extraído de referência 2

Nos estudos eletrofisiológicos é reportada a avaliação por eletrocardiograma da diferença máxima da *Fredericia-corrected QT interval* (QTcF), e inclui os braços vutrisiran e patisiran. Verifica-se que *shifts* nos intervalos QTcF são baixos em ambos os grupos.

Tabela 24. Resultados descritivos da avaliação por eletrocardiograma da diferença máxima da QTcF (população segurança) – estudo HELIOS-A

Treatment Group	Baseline Values (msec)	Worst Postbaseline Category (msec) n (%)						Maximum Change from Baseline (msec) n (%)				
		<450	450 - <480	480 - ≤500	>500	Missing	Total	<30	30 - 60	>60	Missing	Total
Vutrisiran (N=122)	<450	66 (54.1)	9 (7.4)	5 (4.1)	2 (1.6)	0	82 (67.2)	68 (55.7)	10 (8.2)	4 (3.3)	0	82 (67.2)
	450 - <480	2 (1.6)	6 (4.9)	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	16 (13.1)	12 (9.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	16 (13.1)
	480 - 500	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (4.9)	4 (3.3)	0	12 (9.8)	10 (8.2)	2 (1.6)	0	0	12 (9.8)
	>500	1 (0.8)	0	1 (0.8)	8 (6.6)	1 (0.8)	11 (9.0)	8 (6.6)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	11 (9.0)
	Missing	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Total	70 (57.4)	16 (13.1)	17 (13.9)	17 (13.9)	2 (1.6)	122 (100.0)	98 (80.3)	16 (13.1)	5 (4.1)	3 (2.5)	122 (100.0)	
Patisiran (N=42)	<450	22 (52.4)	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	27 (64.3)	22 (52.4)	3 (7.1)	2 (4.8)	0	27 (64.3)
	450 - <480	0	2 (4.8)	3 (7.1)	3 (7.1)	1 (2.4)	9 (21.4)	5 (11.9)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	9 (21.4)
	480 - 500	0	0	3 (7.1)	1 (2.4)	0	4 (9.5)	4 (9.5)	0	0	0	4 (9.5)
	>500	0	0	0	2 (4.8)	0	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	2 (4.8)
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	22 (52.4)	4 (9.5)	8 (19.0)	7 (16.7)	1 (2.4)	42 (100.0)	33 (78.6)	5 (11.9)	3 (7.1)	1 (2.4)	42 (100.0)	

Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

No braço vutrisiran, 97,5% dos doentes reportaram pelo menos um evento adverso (EA) e em 23,8% os EA foram considerados relacionados com o tratamento, pelo investigador. A maioria dos EA foram classificados como tendo gravidade ligeira a moderada. Os EA mais reportadas ($\geq 10\%$ dos doentes) incluíram queda, dor nas extremidades, diarreia, edema periférico, infeção do trato urinário, artrite e tonturas.

No braço patisiran, 97,6% dos doentes reportaram pelo menos um evento adverso e em 35,7% os EA reportados foram considerados relacionados com o tratamento, pelo investigador. Os EA mais reportadas incluíram infeção do trato urinário, diarreia, queda e cefaleia.

No braço vutrisiran foram repostados EA graves em 15,6% dos doentes e em 38,1% dos doentes no braço patisiran.

O tratamento foi descontinuado por EA em 2,5% dos doentes no braço vutrisiran, não tendo sido estabelecida uma relação causal com o tratamento. No braço patisiran o tratamento foi descontinuado em 7,1%, por eventos adversos e não foi estabelecida relação com o tratamento. Adicionalmente, 4,8% dos doentes interromperam precocemente o ensaio por EA.

Foram reportadas 11 mortes, no total. No braço de tratamento com vutrisiran ocorreram 2 (1,6%) mortes e 3 (7,1%) no braço com patisiran. Nenhuma das mortes referidas foi considerada relacionada com o medicamento.

No grupo placebo, 97,4% dos doentes reportaram pelo menos um evento adverso e 39,0% reportaram EA com relação causal com o tratamento, pelo investigador. EA graves foram reportados em 36,4% dos doentes. Adicionalmente, 14,3% dos doentes tiveram de descontinuar o tratamento por EA (foi estabelecida uma relação com o tratamento).

Revisão sistemática da literatura (RSL) e meta-análise em rede

Revisão sistemática da literatura³

A RSL foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e as orientações do NICE, para a síntese da evidência e tomada de decisão. Os autores realizaram duas revisões sistemáticas: clínica (de forma a realizar um sumário da evidência sobre a eficácia das terapêuticas disponíveis para amiloidose ATTRh) e não-clínica (para sumarizar estudos que realizaram uma avaliação farmacoeconómica). Apenas a RSL clínica é considerada relevante no contexto desta avaliação.

A pesquisa nas bases bibliográficas eletrónicas foi realizada até setembro de 2021, embora da análise das *search queries*, algumas bases têm um horizonte temporal até outubro 2021). A seleção foi feita por título e por leitura completa do artigo.

A pesquisa englobou as bases de dados científicas MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *International Network of Agencies for Health Technology Assessment Database* (INAHTA)), bases de registos de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov, *EU Clinical Trials Register* e *International Clinical Trials Registry Platform* [ICTRP]). Na pesquisa da literatura cinzenta, a revisão foi complementada com pesquisa dos principais congressos na área. Foi ainda conduzida uma pesquisa na base de dados “ClinicalTrials.gov”, para cruzar os estudos relevantes identificados com os estudos provenientes da pesquisa das bases de dados eletrónicas e dos congressos científicos. No caso da existência de referências adicionais, as mesmas foram incluídas como literatura cinzenta.

Os resultados das pesquisas foram avaliados de forma independente por dois revisores durante a triagem dos títulos e *abstracts* das publicações, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor.

Foi realizada a avaliação da qualidade de evidência (realizada por dois revisores de forma independente), com recurso à ferramenta reportada pelo *NICE Single Technology Appraisal: User Guide for Company Evidence Submission Template* (baseado na *University of York's Centre for Reviews and Dissemination (CRD) checklist*), ferramenta que avalia sete domínios de vieses. Contudo, os autores não reportam a avaliação global do risco de viés.

Os critérios de inclusão da RSL estão indicados na Figura 5.

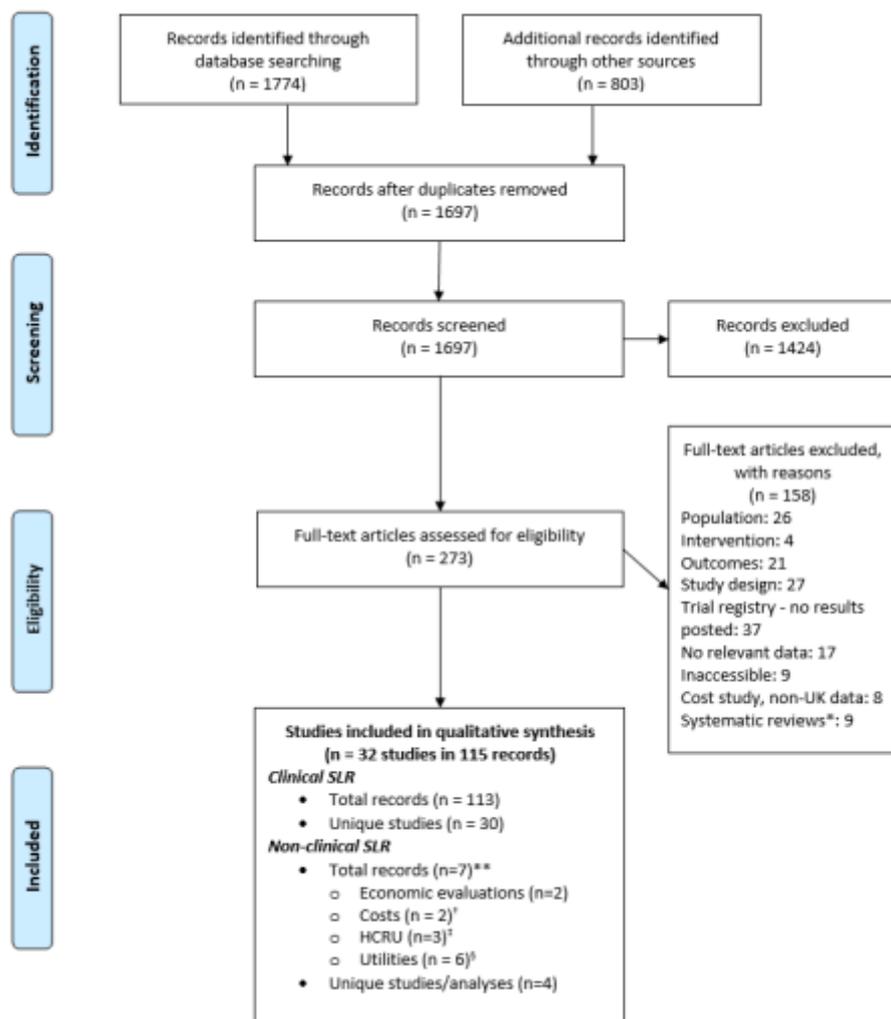
Figura 5. PICO's aplicados na seleção dos estudos da revisão sistemática (RSL clínica)

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> Adults (≥18 years) with hATTR amyloidosis 	<ul style="list-style-type: none"> Children (<18 years) Mixed populations (e.g., adults and children) excluded if data for the population of interest are not reported separately
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Inotersen Patisiran Tafamidis Vutrisiran 	<ul style="list-style-type: none"> Other therapies
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> Placebo Established clinical management without inotersen/patisiran/tafamidis Active intervention (i.e., head-to-head trials) No comparator 	<ul style="list-style-type: none"> Non-pharmacologic therapies (e.g., physiotherapy)
Outcomes	<p>Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> mNIS+7 score (including mNIS+7_{total}) Norfolk QOL-DN questionnaire NIS NIS-LL PND score FAP stage 10-MWT Percent reduction in serum TTR levels <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> R-ODS mBMI NT-proBNP levels KPS All AEs Treatment-emergent AEs All SAEs Mortality Treatment-related mortality Discontinuation due to AEs 	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacodynamic (aside from TTR reduction) and/or pharmacokinetic outcomes Non-clinical outcomes (e.g., gene or protein expression outcomes)
Study design	<ul style="list-style-type: none"> RCTs (phases I–IV) Randomized crossover trials Randomized cluster trials Head-to-head comparisons Long-term follow-up studies (e.g., open-label follow-up studies) Single-arm trials Observational studies (retrospective and prospective) 	<ul style="list-style-type: none"> Small sample size (≤10 patients) Studies reporting pooled data from >1 trial Preclinical studies Animal studies Prognostic studies Case reports Commentaries and letters Consensus reports Systematic and non-systematic reviews*
Limits	<ul style="list-style-type: none"> Conference data published on or after January 1, 2019 	<ul style="list-style-type: none"> Conference data published before January 1, 2019

Fonte: Extraído de referência 3

Com base na estratégia de pesquisa bibliográfica, após remoção de duplicações, de um conjunto inicial de 1.697 referências, foram incluídos um total de 273 citações elegíveis. Destas, 115 referências, representando 32 estudos clínicos e não-clínicos foram incluídos na RSL. No total foram incluídas 113 referências representando 30 estudos, 3 de inotersen, 11 de patisiran, 15 de tafamidis, e 1 de vutrisiran. Cinco eram estudos randomizados com pelo menos dois braços de tratamento, seis OLE, onze estudos monobraço, cinco estudos de coorte comparativos, um estudo de fase 2 de escalação de dose, um estudo de coorte de correspondência, e um estudo de fase 4 pós-comercialização. Dos cinco estudos randomizados, quatro eram controlados com placebo e um com um braço de tratamento ativo e um braço de controlo externo com placebo.

Figura 6. Diagrama PRISMA da RSL



Fonte: Extraído de referência 3

Aquando da análise dos dados apresentados, os autores reportam que o estudo HELIOS-A não disponibilizava dados de segurança. Contudo, estão disponíveis dados públicos de segurança na base ClinicalTrials.gov.

Os autores apenas recorreram a informação disponível ao público para realizarem avaliação da qualidade dos ensaios controlados e randomizados e dos estudos observacionais.

Características clínicas e demográficas, no basal, das populações consideradas nos estudos incluídos na RSL

No basal os doentes tinham idades entre os 30 e os 65 anos, a maioria dos estudos tinha mais homens (70 a 80%) que mulheres.

Relativamente às características clínicas da doença, quinze estudos apresentavam a classificação PND, com a maioria dos doentes nos estadios 1 e 2. O estadio PAF foi reportado em quinze estudos, com a maior parte dos doentes a apresentar estadio 1 no basal. O genótipo foi reportado em 24 estudos.

Meta-análise em rede (NMA)⁴ entre vutrisiran, patisiran e inotersen

A evidência apresentada pelo TAIM não contempla todas as subpopulações consideradas no PICO inicial. Foram identificados três estudos randomizados, controlados, para vutrisiran, patisiran e inotersen, de interesse para a comparação indireta, através da meta-análise em rede.

Estudo APOLLO (LN-TTR02-004)(patisiran *versus* placebo): Ensaio de fase 3, multicêntrico (Portugal participou, incluindo 7 doentes em patisiran e 4 doentes em placebo), randomizado, controlado e em dupla ocultação, que incluiu 225 doentes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh), com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2, que foram aleatorizados na proporção de 2:1, para receberem patisiran 0,3 miligramas por quilograma de peso (n= 148) ou placebo (n=77), cada 3 semanas, e avaliou a variação da neuropatia (*modified Neuropathy Impairment Score+7*), entre o basal e o mês 18.

Estudo HELIOS-A (vutrisiran *versus* patisiran): Ensaio de fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado e aberto, em doentes adultos com amiloidose ATTRh, com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2 (já descrito anteriormente).

Estudo NEURO-TTR (inotersen *versus* placebo): O estudo ISIS 420915-CS2 (NEURO-TTR) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 10 países (Portugal incluído), de fase 2/3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 172 doentes adultos com polineuropatia em estadio 1, ou estadio 2, por amiloidose transtirretina hereditária, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção subcutânea de inotersen 300 miligramas (n=112), ou placebo (n=60), e avaliou a neuropatia (através do *modified Neuropathy Impairment Score+7* – mNIS+7) e a qualidade de vida (através do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* – QOL-DN).

Tabela 25. Descrição resumida dos estudos e das medidas de resultado avaliadas na comparação indireta (NMA)

	APOLLO	HELIOS-A	NEURO-TTR
Design	Multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Multicenter, international, randomized, open label, phase 3 trial with internal patisiran reference arm and external placebo comparator arm from APOLLO	Multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial
Patient population	Adults with hATTR amyloidosis with polyneuropathy with Stage 1 or 2 disease*	Adults with hATTR amyloidosis with polyneuropathy with Stage 1 or 2 disease	Adults with hATTR amyloidosis with polyneuropathy with Stage 1 or 2 disease
Study arms and sample size	Patisiran, 0.3 mg/kg IV. every 3 weeks (n = 148) Placebo, (n = 77)	Vutrisiran, 25 mg SQ. every 3 months (n = 122) Patisiran, 0.3 mg/kg IV. every 3 weeks (n = 42)	Inotersen, 300 mg SQ. every week (n = 112) Placebo, (n = 60)
Follow-up duration and visits	Follow-up time: 18 months Visits: baseline, 9, and 18 months	Follow-up time: 18 months Visits: baseline, 9, and 18 months	Follow-up time: 15 months Visits: baseline, 8, and 15 months
Outcomes of interest for NMA	Change from baseline on PND score category at month 18 Change from baseline on mNIS+7 score (AInylam version) at month 18 Change from baseline on Norfolk QOL-DN score at month 18	Change from baseline on PND score category at month 18 Change from baseline on mNIS+7 score (AInylam version) at month 18 Change from baseline on Norfolk QOL-DN score at month 18	Change from baseline on PND score category at month 15 Change from baseline on mNIS+7 score (Ionis version) at month 15 Change from baseline on Norfolk QOL-DN score at month 15

Fonte: Extraído de referência 4

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Relativamente à exequibilidade da NMA, foi considerado que as características metodológicas dos ensaios clínicos incluídos e as características clínicas dos participantes eram suficientemente homogêneas, não comprometendo a adequabilidade de comparar indiretamente os resultados destes ensaios.

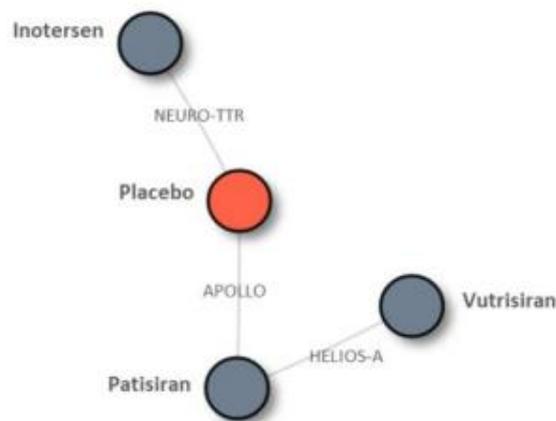
Para cada medida de interesse, avaliada na NMA, foi realizado um *ranking* (curva de classificação cumulativa- SUCRA), que avaliou as probabilidades estimadas de cada tratamento alcançar um posicionamento específico, baseada na ordenação de efeitos de tratamento do melhor ao pior.

Rede de evidência

A Figura 7 inclui a rede de evidência que incluiu os três estudos APOLLO, HELIOS-A e NEURO-TTR.

A rede apresenta quatro nós e representa as comparações diretas disponíveis na literatura, onde cada uma provém de um estudo primário. A rede ligada, com dois braços (patisiran e placebo) do estudo APOLLO, dois braços (vutrisiran e patisiran) do estudo HELIOS-A e dois braços (inotersen e placebo) do estudo NEURO-TTR.

Figura 7. Rede de evidência com estudos de interesse



Fonte: Extraído de referência 4

Embora tivessem sido selecionados 10 medidas de resultado de eficácia e de segurança para o processo de avaliação, na NMA submetida apenas foi possível avaliar o efeito do vutrisiran na neuropatia (com recurso ao mNIS+7 *score*), capacidade da marcha (PND *score*) e qualidade de vida (*Norfolk QOL-DN score*). Não foi possível avaliar o efeito comparativo do tratamento relativamente a outras medidas de

eficácia relevantes como mortalidade ou relativamente a medidas de segurança relevantes como a incidência de eventos adversos graves ou mortalidade por eventos adversos.

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, as seguintes:

- Efeito na variação desde o basal na capacidade da marcha, avaliada pela pontuação PND (medida dicotômica, melhoria ou nenhuma alteração vs. agravamento na pontuação);
- Variação desde o basal na neuropatia, avaliada pela escala mNIS+7, versão modificada do NIS+7 (avaliada como variável contínua);
- Variação desde o basal na qualidade de vida, avaliada pela pontuação na Norfolk QOL-DN (avaliada como variável contínua).

Aspetos metodológicos da meta-análise em rede

Modelo de efeitos fixos versus modelo de efeitos aleatórios

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov, e seguiu as recomendações estabelecidas nos Documentos de Suporte Técnico do NICE. Estas recomendações são semelhantes às recomendações portuguesas.

Foi usado o modelo de efeitos-fixos. Este modelo parte do pressuposto que cada um dos estudos individuais tem como objetivo estimar o mesmo efeito verdadeiro do tratamento, e que as diferenças entre os estudos se devem apenas ao acaso.

Inconsistência, heterogeneidade e transitividade

Em relação à seleção do modelo para a meta-análise em rede, não foi reportada a verificação do ajustamento adequado dos dados ao modelo. Contudo, após pedido de elementos, é reportado que a escolha pelo modelo de efeitos-fixos é realizada pelo número reduzido de ensaios por ligação de rede e pela homogeneidade do desenho dos estudos e doentes incluídos. Em relação à avaliação da qualidade do ajustamento do modelo aos dados, o TAIM demonstrou a convergência do modelo para cada indicador de resultados (qualidade de vida; neuropatia; capacidade da marcha). Assim, verifica-se que as interações das três cadeias se sobrepõem, substancialmente.

Características basais (heterogeneidade)

A fase do estudo foi reportada nos 3 estudos, sendo todos de fase 3.

Aleatorização

Todos os 3 estudos eram estudos aleatorizados. O método de aleatorização foi considerado adequado.

Alocação oculta e ocultação

Em dois estudos a alocação aos braços de tratamento foi oculta (APOLLO e NEURO-TTR) e aberta no estudo HELIOS-A. No estudo HELIOS-A foi incluído um braço de controlo externo com placebo, braço esse excluído na NMA.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra variou entre 225 doentes no estudo APOLLO, 164 doentes no estudo HELIOS-A e 172 no estudo NEURO-TTR.

Definições das medidas de resultado

Nos três estudos estavam disponíveis as três medidas de resultado pesquisadas na revisão sistemática da literatura. No estudo NEURO-TTR as avaliações foram feitas desde o basal até ao mês 15 e nos outros dois estudos ao mês 18.

PND: *Polyneuropathy disability* permite que a sintomatologia neuropática possa ser avaliada e classificada. Foi considerado como variável dicotómica - melhoria ou nenhuma alteração *versus* pioria na pontuação PND.

mNIS+7: Versão modificada do NIS+7. Instrumento para quantificar a evolução da doença na prática clínica. Foi considerado como variável contínua.

Norfolk QoL-DN: É um questionário de 35 itens originalmente desenvolvido para avaliar a neuropatia diabética, e tem sido utilizado com o objetivo de medir a qualidade de vida em doentes com amiloidose ATTRh com polineuropatia. Foi considerado como variável contínua.

Características basais das populações incluídas nos diferentes estudos

As características demográficas e clínicas das populações incluídas nos três estudos foram consideradas em geral, semelhantes.

No estudo APOLLO, os doentes no grupo patisiran eram em média 2 anos mais velhos do os doentes do grupo placebo. Mais doentes no grupo placebo eram de raça asiática (32,5% vs. 18,2%), e mais doentes

no grupo patisiran era de raça branca (76,4% vs. 64,9%). Basalmente, 53,3% dos doentes (50,6% no grupo placebo, e 54,7% no grupo patisiran) apresentavam polineuropatia em estadio 2. Globalmente, 52,9% dos doentes (53,2% no grupo placebo, e 52,7% no grupo patisiran) tinham sido previamente tratados com um tetrâmero estabilizador (32,9% com tafamidis, e 20% com diflunisal).

No estudo HELIOS-A, no braço vutrisiran a média de idades foi de 57,8 anos (26 a 85) e a maioria dos doentes era de raça caucasiana (70,5%) e do sexo masculino (64,8%). No grupo patisiran as características demográficas eram similares, média de idades 58,0 anos (31 a 81), 69,0% dos doentes de raça caucasiana, e 64,3% do sexo masculino. Os doentes no grupo controlo externo (estudo APOLLO) eram em média, aproximadamente, 4 anos mais velhos que os doentes do grupo de intervenção (estudo HELIOS-A). Em relação ao basal, os braços vutrisiran e patisiran apresentam uma proporção significativa de doentes em estadio 1 (68,9% no braço vutrisiran e 73,8% no braço patisiran), enquanto que no controlo externo apenas 48,1% dos doentes apresentavam estadio 1. Nos braços vutrisiran e patisiran, menos de metade dos doentes apresentam estadio 2 (31,1% no braço vutrisiran e 26,2 no braço patisiran). Adicionalmente, 61,5% no braço vutrisiran, 78,6% no braço patisiran e 53,2% no controlo externo tinham sido previamente tratados com um tetrâmero estabilizador (a grande maioria com tafamidis). No braço vutrisiran o valor médio de NIS era cerca de 43,02 (5,0 a 127,0), a média do valor de mNIS+7 era de 60,55 pontos (2,5 a 158,0 pontos) e o valor médio no basal do *score Norfolk QoL-DN* era de 47,1 (-1 a 105). No braço patisiran o valor médio de NIS era inferior a 50 em 64,3% dos doentes, a média do valor de mNIS+7 era de 57,69 pontos (7,0 a 137,6 pontos) e o valor médio no basal do *score Norfolk QoL-DN* era de 47,3 (1 a 125).

No estudo NEURO-TTR a idade mediana foi de 62,5 anos. Mais doentes no grupo placebo eram de raça asiática (5,0% vs. 0,9%), e mais doentes no grupo inotersen eram de raça branca (93,8% vs. 88,3%), e apresentavam cardiomiopatia (67% vs. 55%). No basal, o grupo placebo apresentava uma pontuação mNIS+7 mais baixa do que o grupo inotersen (75,75 vs. 79,16).

Eficácia

Vutrisiran vs. patisiran vs. inotersen

Qualidade de vida - Norfolk QoL-DN

O número de braços de tratamento e tamanho da amostra considerado em cada um deles, para avaliação da qualidade de vida com base na Norfolk QoL-DN, é mostrado na Tabela 26.

Tabela 26. Estudos considerados na rede de evidência para a pontuação Norfolk QoL-DN (NMA)

Trial	Treatment	Sample Size	Mean change in Norfolk QoL-DN from baseline to month 18	Standard Error
APOLLO*	Placebo	48	20.20	3.05
	Patisiran	136	-2.60	1.82
HELIOS-A*	Patisiran	38	-0.60	3.10
	Vutrisiran	111	-2.40	2.00
NEURO-TTR	Placebo	52	12.67	2.67
	Inotersen	84	0.99	2.12

Fonte: Extraído de referência 4

Foram utilizados os valores médios de diferença face à avaliação inicial observados nos estudos APOLLO e HELIOS-A ao mês 18 e foram excluídos os doentes com dados omissos. Em relação ao estudo NEURO-TTR, face à inexistência de dados reportados, foi considerada a informação reportada na publicação do ensaio clínico relativamente à variação média dos mínimos quadrados ajustados por covariáveis de 346,3 pontos.

Com base no indicador *Norfolk QoL-DN* a diferença mediana estimada em relação ao basal face a placebo foi semelhante para vutrisiran (diferença mediana -24,54; intervalo de credibilidade (ICr 95%: -34,89 a 14,26)) e para patisiran (diferença mediana -22,73; ICr 95%: -29,88 a -15,76). Na comparação de pares vutrisiran e patisiran o efeito do tratamento foi similar, com uma diferença numérica sem significado estatístico (diferença mediana -1,78; ICr 95%: -9,13 a 5,40), com o intervalo de confiança a incluir o zero.

O mesmo não se verificou para inotersen (diferença mediana -11,61; ICr 95%: -18,05 a -5,05). Na comparação face a inotersen, vutrisiran demonstrou vantagem clínica (diferença de $\pm 8,8$ pontos) e estatisticamente significativa (diferença mediana -12,88; ICr 95%: -25,14 a -1,02).

No *ranking* SUCRA, vutrisiran apresentou a melhor posição (87,7%), seguido de patisiran (76,7%), inotersen (33,7%) e placebo (0,0%).

Tabela 27. Comparação emparelhada entre tratamentos, Norfolk QoL-DN (NMA)

Difference (95% CrI)	Placebo	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran
Placebo	0	-11.61 (-18.05, -5.05)	-22.73 (-29.88, -15.76)	-24.54 (-34.89, -14.26)
Inotersen		0	-11.00 (-20.84, -1.65)	-12.88 (-25.14, -1.02)
Patisiran			0	-1.78 (-9.13, 5.40)
Vutrisiran				0

Fonte: Extraído de referência 4

Neuropatia - mNIS+7

Nos estudos APOLLO e HELIOS-A foi utilizado o instrumento mNIS+7 Alnylam. No estudo NEURO-TTR foi utilizado o instrumento mNIS+7 Ionis. Foram excluídos da análise os doentes com dados omissos. Relativamente ao NEURO-TTR, foram utilizados os dados reportados da variação média dos mínimos quadrados ajustados por covariáveis, devido à ausência de reporte da variação média observada.

O número de braços de tratamento e tamanho da amostra considerado em cada um deles, para avaliação da neuropatia com base na mNIS+7, é mostrado na Tabela 28.

Tabela 28. Estudos considerados na rede de evidência para a neuropatia (pontuação mNIS+7) - NMA

Trial	Treatment	Sample Size	Mean change in mNIS+7 from baseline to month 18	Standard Error
APOLLO*	Placebo	51	27.9	3.12
	Patisiran	137	-4.19	1.55
HELIOS-A*	Patisiran	36	1.59	3.58
	Vutrisiran	112	0.21	1.31
NEURO-TTR	Placebo	52	25.53	2.69
	Inotersen	85	5.80	2.13

Fonte: Extraído de referência 4

É reportado uma vantagem clínica (diferença \pm 2 pontos) e estatisticamente significativa de vutrisiran face a placebo (diferença mediana -33,43; ICr 95% -43,71 a -23,24) e a inotersen (diferença mediana -13,64; ICr 95%: -26,29 a -1,69).

Em relação a patisiran, não houve diferenças estatisticamente significativas (diferença mediana -1,37; ICr 95%: -8,68 a 6,04), com o intervalo de confiança a incluir o zero.

No *ranking* SUCRA, vutrisiran apresentou a melhor posição (88,4%), seguido por patisiran (78,4%), inotersen (33,9%) e placebo (0,0%).

Tabela 29. Comparação emparelhada entre tratamentos, Neuropatia - mNIS+7 (NMA)

Difference (95% CrI)	Placebo	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran
Placebo	0	-19.64 (-26.12, -13.04)	-31.97 (-38.82, -24.99)	-33.43 (-43.71, -23.24)
Inotersen		0	-12.30 (-21.90, -3.07)	-13.64 (-26.29, -1.69)
Patisiran			0	-1.37 (-8.68, 6.04)
Vutrisiran				0

Fonte: Extraído de referência 4

Capacidade da marcha – pontuação PND

Os dados omissos relativos ao indicador PND foram analisados usando duas abordagens: 1) As pontuações de PND ausentes no momento principal da análise (ou seja, mês 18 para APOLLO e HELIOS-A e mês 15 para NEURO-TTR) foram tratadas usando imputação de não respondedor, o que pressupõe que doentes com um valor omissos têm agravamento na pontuação do PND desde a avaliação inicial; e 2) os doentes com dados de pontuação PND ausentes no momento principal da análise foram excluídos da NMA (análise dos dados observados).

O número de braços de tratamento e tamanho da amostra considerado em cada um deles, para avaliação da capacidade de marcha com base na pontuação PND, com imputação de dados, é mostrado na Tabela 30.

Tabela 30. Estudos considerados na rede de evidência para a capacidade de marcha com imputação de dados (pontuação PND) – NMA

Trial	Treatment	Sample Size*	Number of patients with improvement or no change in PND score		Proportion
APOLLO	Placebo	77	23		30%
	Patisiran	148	108		73%
HELIOS-A	Patisiran	42	31		74%
	Vutrisiran	122	95		78%
NEURO-TTR	Placebo	59	39		66%
	Inotersen	106	65		61%

Fonte: Extraído de referência 4

Usando a imputação de dados, relativamente à pontuação PND, a avaliação do risco relativo (RR) de melhoria ou não alteração do PND (versus agravamento), mostra uma melhoria estatisticamente significativa com vutrisiran face a inotersen (RR 2,11; ICr 95% 1,42 a 3,58) e placebo (RR 1,88; ICr 95% 1,51 a 2,29).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre vutrisiran e patisiran (RR 1,03; ICr 95% 0,86 a 1,14).

No *ranking* SUCRA, vutrisiran ocupou a melhor posição (88,4%), seguido por patisiran (78,4%), inotersen (33,9%) e placebo (0,0%).

Tabela 31. Comparação emparelhada, avaliando a razão de risco, de melhoria ou sem alteração face ao basal, no indicador PND, com imputação de dados

Risk ratio (95% CrI)	Placebo	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran
Placebo	1	0.89 (0.56, 1.24)	1.84 (1.57, 2.19)	1.88 (1.51, 2.29)
Inotersen		1	2.06 (1.43, 3.44)	2.11 (1.42, 3.58)
Patisiran			1	1.03 (0.86, 1.14)
Vutrisiran				1

Fonte: Extraído de referência 4

Na avaliação da razão de chances (*odds ratio* (OR)) de melhoria ou não alteração do PND (*versus* agravamento), verifica-se melhoria estatisticamente significativa com vutrisiran face a inotersen (OR 9,78; ICr 95% 2,78 a 31,88) e placebo (OR 7,83; ICr 95% 2,76 a 21,74). Salientar a imprecisão dos resultados, pelos amplos intervalos de confiança.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre vutrisiran e patisiran (OR 1,22; ICr 95% 0,52 a 2,77).

No *ranking* SUCRA, vutrisiran tem a melhor posição (89,5%), seguido por patisiran (77,1%), e depois por placebo (24,1%) e inotersen (9,3%).

Tabela 32. Comparação emparelhada, avaliando a razão de chances, de melhoria ou sem alteração face ao basal, no indicador PND, com imputação de dados

Odds ratio (95% CrI)	Placebo	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran
Placebo	1	0.82 (0.40, 1.57)	6.39 (3.52, 12.05)	7.83 (2.76, 21.74)
Inotersen		1	7.91 (3.25, 19.85)	9.78 (2.78, 31.88)
Patisiran			1	1.22 (0.52, 2.77)
Vutrisiran				1

Fonte: Extraído de referência 4

O número de braços de tratamento e tamanho da amostra considerado em cada um dos estudos, para avaliação da capacidade de marcha com base na pontuação PND, com dados observados, é mostrado na Tabela 33.

Tabela 33. Estudos considerados na rede de evidência para a capacidade de marcha com dados observados (pontuação PND) – NMA

Trial	Treatment	Sample Size*	Number of patients with improvement or no change in PND score	Proportion
APOLLO	Placebo	55	23	42%
	Patisiran	138	108	78%
HELIOS-A	Patisiran	38	31	82%
	Vutrisiran	115	95	83%
NEURO-TTR	Placebo	52	39	75%
	Inotersen	86	65	76%

Fonte: Extraído de referência 4

Na avaliação do risco relativo (RR) de melhoria ou não alteração do PND (*versus* agravamento), em comparação com placebo verifica-se uma melhoria estatisticamente significativa com vutrisiran (1,50; ICr 95% 1,17 a 1,79) e patisiran (1,50; ICr 95% 1,31 a 1,75), o mesmo não acontecendo com inotersen (1,01; ICr 95% 0,66 a 1,32).

Vutrisiran foi melhor que inotersen (RR 1,48; ICr 95% 1,05 a 2,36) e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre vutrisiran e patisiran (RR 1,00; ICr 95% 0,81 a 1,11).

Tabela 34. Comparação emparelhada, avaliando a razão de risco, de melhoria ou sem alteração face ao basal, no indicador PND, com dados observados

Risk ratio (95% CrI)	Placebo	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran
Placebo	1	1.01 (0.66, 1.32)	1.50 (1.31, 1.75)	1.50 (1.17, 1.79)
Inotersen		1	1.48 (1.12, 2.34)	1.48 (1.05, 2.36)
Patisiran			1	1.00 (0.81, 1.11)
Vutrisiran				1

Fonte: Extraído de referência 4

Foram observados resultados semelhantes com o uso da medida de efeito razão de chances.

No *ranking* SUCRA, vutrisiran tem a melhor posição (83,5%), seguido por patisiran (82,5%), por inotersen (17,6%) e placebo (16,3%).

Tabela 35. Comparação emparelhada, avaliando a razão de chances, de melhoria ou sem alteração face ao basal, no indicador PND, com dados observados

Odds ratio (95% CrI)	Placebo	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran
Placebo	1	1.02 (0.46, 2.25)	5.07 (2.57, 10.08)	5.12 (1.51, 17.02)
Inotersen		1	4.96 (1.73, 14.59)	5.03 (1.18, 21.51)
Patisiran			1	1.03 (0.37, 2.69)
Vutrisiran				1

Fonte: Extraído de referência 4

Comparação indireta entre vutrisiran e tafamidis⁵

Na RSL, foram identificados 15 estudos com tafamidis utilizado no tratamento de doentes com amiloidose ATTRh. No entanto, apenas o estudo Fx-005 incluía um braço comparador de placebo, por forma a permitir uma comparação indireta emparelhada realizada através de métodos ancorados.

O estudo Fx-005 foi um estudo de fase 2/3, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 128 doentes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (mutação V30M TTR), com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves), e que aleatorizou os doentes, numa relação de 1:1, para tratamento com tafamidis 20 mg QD (n= 65) ou placebo (n= 63).

Os objetivos primários do estudo foram a resposta ao tratamento aos 18 meses, indicada por melhoria ou estabilização da pontuação da *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* (NIS-LL – uma avaliação neurológica dos membros inferiores realizada por um médico), e a alteração da pontuação base dos 0 aos 18 meses na *Norfolk Quality of Life score* medida através da escala *Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN – avaliação da qualidade de vida total [TQOL] reportada pelo doente).

Foram selecionados 162 doentes, mas apenas 125 serviram para a análise *Intention to treat* (ITT). Dos 125 doentes, 26 (13 em cada braço do estudo), por estarem em lista de espera para transplante hepático, acabaram por fazê-lo no decurso do estudo. Por este motivo, os resultados dos indicadores primários não foram significativamente diferentes em relação ao placebo. Retirando os doentes transplantados e considerando apenas a população para avaliação da eficácia, já houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, embora marginal: a diferença entre os respondedores na NIS-LL foi de 21,9% (grupo tafamidis: 60,0%; grupo placebo 38,1%; p=0,041). Dos 91 doentes que completaram o período de 18 meses de tratamento, 86 participaram num estudo de extensão aberto (FX-006), no qual todos foram tratados com tafamidis por um período adicional de 12 meses.

Tendo em conta a heterogeneidade clínica do ensaio Fx-005 (doentes com amiloidose ATTRh, maioritariamente [98%], com polineuropatia em estadio 1), o comparador tafamidis não foi incluído na meta-análise em rede, foi realizada uma comparação indireta entre tafamidis *versus* vutrisiran.

Aspetos metodológicos da comparação indireta

Foram utilizados para a análise dados individuais dos doentes (*individual patient data* (IPD)) dos ensaios HELIOS-A e APOLLO e dados agregados publicados do estudo Fx-005, não sendo reportado qual o software de análise utilizado.

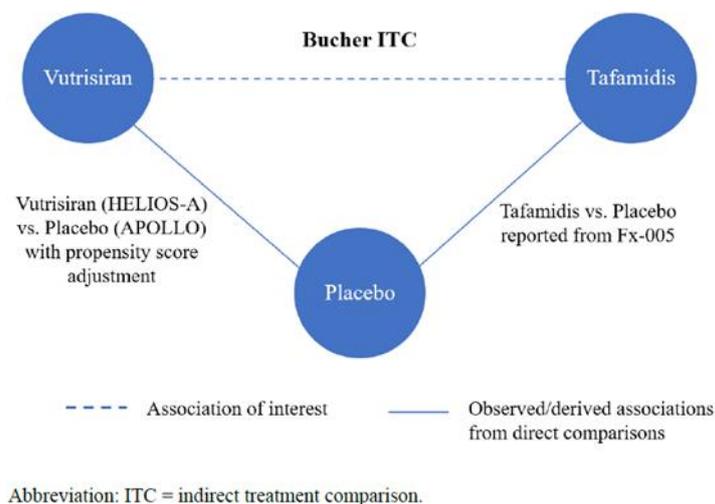
Foi utilizado o método Bucher, método de inferência estatística frequentista, pela não existência de evidência comparativa direta entre vutrisiran e tafamidis. A comparação indireta seguiu as orientações metodológicas do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit*.

Rede de evidência

A Figura 8 inclui a rede de evidência que incluiu os estudos Fx-005, HELIOS-A e APOLLO.

A rede apresenta três nós e representa as comparações diretas disponíveis na literatura, onde cada uma provém de um estudo primário. A rede é constituída por: tafamidis *versus* placebo (estudo Fx-005) e vutrisiran (estudo HELIOS-A) *versus* placebo (estudo APOLLO).

Figura 8. Diagrama dos tratamentos e estudos considerados na comparação ancorada de vutrisiran versus tafamidis



Fonte: Extraído de referência 5

Existiam diferenças nos modificadores de efeito, ao nível dos estudos (ex. desenho, tamanho da amostra, tempo de seguimento, população em estudo) e ao nível do doente (ex. sexo, idade, duração da doença).

Análise estatística

As medidas de resultado avaliadas foram selecionadas com base na disponibilidade dos dados e a comparabilidade das definições e dos pontos de tempo de avaliação. Tendo em conta o tamanho da amostra (após restrição à população com PAF de estadio 1 e pelo facto de não existir evidência de que as características dos doentes (que diferem entre estudos), incluído a existência de mutação V30M,

sejam modificadores de efeito do tratamento na subpopulação de doentes com PAF estadio 1, foi selecionado o método de *Bucher* (método baseado em dados agregados sem ajuste para diferenças basais) como método apropriado para a análise.

Com base no método de *Bucher*, a eficácia comparativa do vutrisiran *versus* tafamidis foi estimada comparando o efeito do tratamento ajustado pelo *propensity score*.

Foram realizadas duas análises, primária e secundária. A análise primária visou comparar o efeito do tratamento ajustado pelo *propensity score* de vutrisiran (HELIOS-A) *versus* placebo (APOLLO), no subgrupo de doentes com PAF estadio 1 com o efeito do tratamento com tafamidis *versus* placebo na população ITT do estudo Fx-005.

A análise secundária foi realizada para comparar o efeito do tratamento ajustado pelo *propensity score* de vutrisiran *versus* placebo, avaliado na população ITT modificada (mITT) dos estudos HELIOS-A e APOLLO, com o efeito do tratamento com tafamidis *versus* placebo na população ITT do estudo Fx-005.

Tamanho amostral

Considerando a população ITT, existiam dados de 197 doentes tratados com vutrisiran ou placebo no estudo HELIOS-A/APOLLO, 121 doentes do grupo vutrisiran (HELIOS-A) e 76 doentes do grupo placebo (APOLLO) e 125 doentes do estudo Fx-005 população ITT, 64 doentes do grupo tafamidis e 61 do grupo placebo. Com a restrição realizada para a análise primária (apenas doentes PAF 1), o número de doentes nos braços de tratamento com placebo (APOLLO) e vutrisiran (HELIOS-A) foi reduzido para 37 e 84 respetivamente.

Medidas de resultados

Foram analisadas as seguintes medidas de resultado: alteração, face ao basal, na pontuação da Norfolk QoL-DN, a pontuação de imparidade de neuropatia nos membros inferiores (NIS-LL) e índice de massa corporal modificado (IMCm). A comparação ao nível do NIS-LL foi viabilizada pela utilização dos dados publicados do estudo Fx-005, e pelo uso dos resultados nos domínios partilhados pelo NIS-LL e mNIS+7, de forma a obter dados individualizados da pontuação do NIS-LL a partir das avaliações do mNIS+7, realizadas nos estudos HELIOS-A e APOLLO.

Características basais dos doentes

A Tabela 36 apresenta as características iniciais dos doentes considerados na análise primária. Embora existam diferenças entre ensaios clínicos em algumas características basais dos doentes, as mesmas não foram consideradas modificadores de efeito.

Salientar, no braço vutrisiran 52 doentes (61,9%) tinham sido previamente tratados com tafamidis ou diflunisal, e no braço de controlo externo com placebo 20 doentes (54,1%). Nos braços comparadores tafamidis e placebo, nenhum doente tinha sido submetido a tratamento prévio.

Tabela 36. Características basais dos doentes com PAF estadio 1 nos estudos APOLLO (placebo)/HELIOS-A (vutrisiran) e Fx-005 (tafamidis e placebo)

	APOLLO	HELIOS-A	Fx-005	
	FAP Stage I subgroup Placebo (n=37)	FAP Stage I subgroup Vutrisiran (n=84)	ITT population Placebo (n=61) Tafamidis (n=64)	
Age, mean (SD), years	60.1 (11.2)	54.2 (13.2)	38.4 (12.9)	39.8 (12.7)
Sex, male n (%)	25 (67.6%)	54 (64.3%)	26 (43%)	32 (50%)
TTR variant V30M, n (%)	20 (54.1%)	40 (47.6%)	61 (100%)	64 (100%)
Disease duration, mean (SD), years	2.4 (3.1)	3.9 (4.1)	2.9 (2.7)	3.9 (4.0)
Prior treatment with tafamidis or diflunisal, n (%)	20 (54.1%)	52 (61.9%)	0 (0%)	0 (0%)
mBMI, mean (SD)	1027.4 (219.0)	1080.3 (234.3)	1011.5 (212.9)	1004.6 (165.2)
Norfolk QoL-DN, mean (SD)	43.7 (21.2)	40.4 (24.5) ¹	30.8 (26.7)	27.3 (24.2)

Fonte: Extraído de referência 5

Eficácia**Neuropatia**

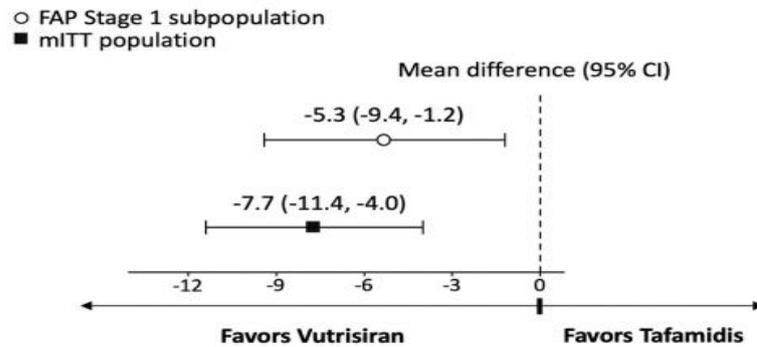
A escala NIS-LL permite obter uma pontuação composta por resultados em medidas relacionadas com fraqueza associada à neuropatia, perda de reflexo e perda sensorial nos membros inferiores, em ambos os lados do corpo.

Não foi possível obter a pontuação mNIS+7 a partir da escala NIS-LL, por esta avaliar subcomponentes dessa escala.

Na avaliação da neuropatia pela escala NIS-LL (escala validada), tanto na análise primária (diferença média -5,3; IC 95% -9,4 a -1,2; p=0,011), como na análise secundária (diferença média -7,7; IC 95% -11,4 a -4,0; p<0,001), os resultados da diferença média entre tratamentos, relativamente à variação

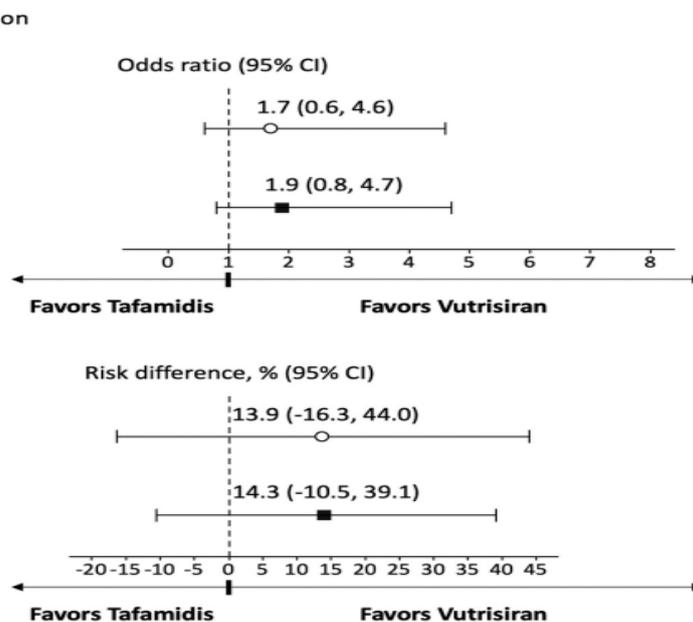
entre o basal e o mês 18, foram sugestivos de vantagem, estatisticamente significativa, de vutrisiran face a tafamidis. As avaliações dicotômicas não foram estatisticamente significativas.

Figura 9. Diferença mediana variação, do basal até ao mês 18, na pontuação da neuropatia – NIS-LL, entre vutrisiran e tafamidis



Fonte: Extraído de referência 5

Figura 10. Razão de chances e diferença de risco entre vutrisiran e tafamidis na avaliação de NIS-respondedores ao mês 18

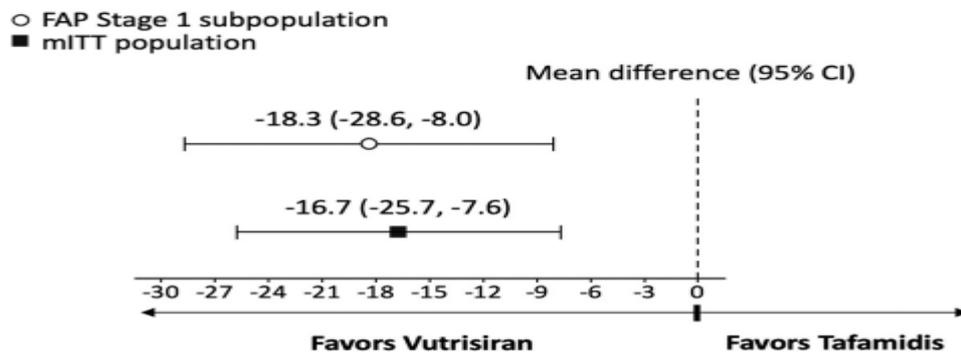


Fonte: Extraído de referência 5

Qualidade de vida - Norfolk QoL-DN

Em ambas as análises da variação na pontuação da escala Norfolk QoL-DN, relativa a qualidade de vida, foi reportada uma vantagem clínica e estatisticamente significativa de vutrisiran face a tafamidis. Na análise primária com uma diferença média -18,3; IC 95% -28,6 a -8,0; $p < 0,001$, e na análise secundária, diferença média -16,7; IC 95% -25,7 a -7,6; $p < 0,001$).

Figura 11. Diferença mediana variação, do basal até ao mês 18, na pontuação da qualidade de vida - Norfolk QOL-DN, entre vutrisiran e tafamidis



Fonte: Extraído de referência 5

Estado nutricional – variação no IMCm

Relativamente à variação no IMCm, entre o basal e o mês 18, a análise primária favoreceu vutrisiran (diferença média 63,9; IC 95% 10,1 a 117,7; p=0,020); o mesmo aconteceu na análise secundária (68,3; IC 95% 22,1 a 114,4; p=0,004).

Na tabela 37, apresenta-se o resumo dos resultados para as medidas consideradas.

Tabela 37. Resultados da análise primária e secundária de vutrisiran versus tafamidis, comparação indireta pelo método de Bucher

Outcomes	FX-005 (FAP Stage 1 Patients Only)	Primary ITC: HELIOS-A FAP Stage 1 Sub-population ^a			Secondary ITC: HELIOS-A mITT Population ^a		
	Tafamidis vs. Placebo [A]	Vutrisiran vs. Placebo [B]	Vutrisiran vs Tafamidis [B – A]	p value	Vutrisiran vs. Placebo [C]	Vutrisiran vs Tafamidis [C – A]	p value
Continuous Outcomes							
Mean difference							
NIS-LL score change from baseline at month 18	-3.0 (-5.6, -0.4)	-8.3 (-11.4, -5.1)	-5.3 (-9.4, -1.2)	0.011	-10.7 (-13.3, -8.1)	-7.7 (-11.4, -4.0)	<0.001
Norfolk QOL-DN score change from baseline at month 18 ^b	-5.2 (-11.8, 1.3)	-23.5 (-31.7, -15.4)	-18.3 (-28.6, -8.0)	<0.001	-21.9 (-28.2, -15.5)	-16.7 (-25.7, -7.6)	<0.001
mBMI change from baseline at month 18 ^c	73.1 (40.8, 105.4)	137.0 (93.5, 180.5)	63.9 (10.1, 117.7)	0.020	141.4 (108.2, 174.6)	68.3 (22.1, 114.4)	0.004
Binary Outcome^d							
Risk difference							
NIS-LL Responder at month 18 ^e , %	15.8 (-0.9, 32.5)	29.7 (4.5, 54.8)	13.9 (-16.3, 44.0)	0.368	30.1 (11.8, 48.4)	14.3 (-10.5, 39.1)	0.258
Risk ratio							
NIS-LL Responder at month 18 ^e	1.5 (1.0, 2.5)	1.9 (0.9, 3.7)	1.2 (0.5, 2.8)	0.650	2.3 (1.2, 4.5)	1.5 (0.6, 3.4)	0.353
Odds ratio							
NIS-LL Responder at month 18 ^e	2.0 (1.1, 3.4)	3.4 (1.5, 7.7)	1.7 (0.6, 4.6)	0.282	3.7 (1.8, 7.8)	1.9 (0.8, 4.7)	0.172

Fonte: Extraído de referência 5

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de vutrisiran foi depois analisado para cada medida de resultado.

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 – naïve.

Comparação entre vutrisiran e tafamidis

Qualidade de vida – crítica (9)

Em ambas as análises da variação na pontuação da escala Norfolk QoL-DN, relativa a qualidade de vida, foi reportada uma vantagem clínica e estatisticamente significativa de vutrisiran face a tafamidis, na análise primária com uma diferença média -18,3; IC 95% -28,6 a -8,0; $p < 0,001$, e na análise secundária, diferença média -16,7; IC 95% -25,7 a -7,6; $p < 0,001$).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com tafamidis em relação a qualidade de vida.

Neuropatia – crítica (8)

Na avaliação da neuropatia pela escala NIS-LL (escala validada), tanto na análise primária (diferença média -5,3; IC 95% -9,4 a -1,2; $p = 0,011$), como na análise secundária (diferença média -7,7; IC 95% -11,4 a -4,0; $p < 0,001$), os resultados da diferença média entre tratamentos, relativamente à variação entre o basal e o mês 18, foram sugestivos de vantagem, estatisticamente significativa, de vutrisiran face a tafamidis. As avaliações dicotómicas não foram estatisticamente significativas.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com tafamidis em relação a neuropatia.

Comparação entre vutrisiran e patisiran

Não foi feita análise de subgrupos e não foram apresentados resultados comparativos para esta subpopulação.

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 – com progressão ou ausência de resposta após tafamidis.

Comparação entre vutrisiran, patisiran e inotersen

Não foi feita análise de subgrupos e não foram apresentados resultados comparativos para esta subpopulação.

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 2.

Comparação entre vutrisiran, patisiran e inotersen

Não foi feita análise de subgrupos e não foram apresentados resultados comparativos para esta subpopulação.

Amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 e 2.

Comparação indireta entre vutrisiran, patisiran e inotersen (NMA)

Qualidade de vida – crítica (9)

Com base no indicador *Norfolk QoL-DN* a diferença mediana estimada em relação ao basal face a placebo foi semelhante para vutrisiran (diferença mediana -24,54; ICr 95%: -34,89 a 14,26) e para patisiran (diferença mediana -22,73; ICr 95%: -29,88 a -15,76), diferença sem significado estatístico (diferença mediana -1,78; ICr 95%: -9,13 a 5,40), com o intervalo de confiança a incluir o zero.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com patisiran em relação a qualidade de vida.

Na comparação face a inotersen, vutrisiran demonstrou vantagem clínica (diferença de $\pm 8,8$ pontos) e estatisticamente significativa (diferença mediana -12,88; ICr 95%: -25,14 a -1,02).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com inotersen em relação a qualidade de vida.

Neuropatia – crítica (8)

Na avaliação da neuropatia pela pontuação da escala mNIS+7 Em relação a patisiran, não houve diferenças estatisticamente significativas (diferença mediana -1,37; ICr 95%: -8,68 a 6,04), com o intervalo de confiança a incluir o zero.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com patisiran em relação a neuropatia.

É reportado uma vantagem clínica (diferença \pm 2 pontos) e estatisticamente significativa de vutrisiran face a placebo (diferença mediana -33,43; ICr 95% -43,71 a -23,24) e a inotersen (diferença mediana -13,64; ICr 95%: -26,29 a -1,69).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com inotersen em relação a neuropatia.

Capacidade da marcha – crítica (7)

Na avaliação do risco relativo (RR) de melhoria ou não alteração do PND (*versus* agravamento), em comparação com placebo verifica-se uma melhoria estatisticamente significativa com vutrisiran (1,50; ICr 95% 1,17 a 1,79) e patisiran (1,50; ICr 95% 1,31 a 1,75), o mesmo não acontecendo com inotersen (1,01; ICr 95% 0,66 a 1,32).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre vutrisiran e patisiran (RR 1,00; ICr 95% 0,81 a 1,11).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com patisiran em relação a capacidade de marcha.

Vutrisiran foi superior a inotersen (RR 1,48; ICr 95% 1,05 a 2,36).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de vutrisiran em comparação com inotersen em relação a qualidade de vida.

Outras medidas de resultado

Não foram reportados dados comparativos em relação às outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, nomeadamente, mortalidade, manifestações não neurológicas, estudos eletrofisiológicos, mortalidade por eventos adversos, interrupção do tratamento por eventos adversos,

eventos adversos graves e eventos adversos, pelo que não foi possível comparar o efeito do tratamento nestas medidas de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Foi avaliado o risco de viés para cada estudo da NMA e comparação indireta (Tabela 38). Considerou-se a evidência submetida como em geral de boa qualidade, mas mostrou-se preocupação com algumas limitações que a classificaram como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de vutrisiran para “tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de vutrisiran em três subpopulações: adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves) [subpopulação 1], em que a intervenção era vutrisiran, e os comparadores tafamidis e patisiran; adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1 – com progressão ou ausência de resposta após tafamidis [subpopulação 2], em que a intervenção era vutrisiran, e os comparadores eram inotersen e patisiran; e adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 2, em que a intervenção vutrisiran, e os comparadores inotersen e patisiran [subpopulação 3].

O TAIM submeteu um estudo HELIOS-A, neste estudo não foi feita análise de subgrupo sendo os resultados relativos à população total do estudo. Os resultados relativos à comparação com patisiran resultam de uma análise *post-hoc*.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática com duas avaliações quantitativas da evidência.

Foram analisadas as seguintes populações: a) no seu conjunto, os doentes com polineuropatia estadio 1 ou 2, onde foi avaliada a eficácia comparativa entre vutrisiran e os comparadores patisiran e inotersen; e b) os doentes com polineuropatia estadio 1 (naïves), onde foi avaliada a eficácia comparativa entre vutrisiran e o comparador tafamidis.

No global, apesar de não existirem análises de subgrupo para as subpopulações 2 e 3, a evidência submetida permite inferir que não existem razões para considerar que vutrisiran se comporte de forma diferente da observada, assumindo que o estadio PAF não constitui um modificador de efeito.

Na NMA, apenas três medidas de eficácia foram avaliadas (qualidade de vida, neuropatia e capacidade de marcha). Nesta avaliação, vutrisiran foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao inotersen e de não inferioridade versus o comparador patisiran, numa população com PAF estadio 1 e 2 (sem análise de subgrupos, não existindo dados sobre a magnitude do efeito da intervenção nas subpopulações 2 e 3 do PICO, individualmente).

Com a NMA para comparação indireta entre vutrisiran, patisiran e inotersen, e comparação indireta face a tafamidis submetidas, era pretendido que fosse estimada a eficácia e segurança comparativas de vutrisiran face aos comparadores definidos pela CE-CATS, para o tratamento de doentes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 ou 2. Na evidência submetida não existem dados para todas as medidas de resultado de eficácia e segurança selecionados pela CE-CATS nem análises de subgrupo para as subpopulações definidas.

A comparação indireta entre tafamidis e vutrisiran é a que apresenta limitações mais importantes.

As características basais das populações incluídas nos estudos HELIOS-A e Fx-005 mostram diferenças significativas: os doentes incluídos no estudo Fx-005 eram mais novos do que os doentes incluídos no estudo HELIOS-A (39,8 vs. 54,2 anos), e mais doentes no estudo HELIOS-A eram do sexo masculino (64,3 vs. 50%).

Adicionalmente, observaram-se diferenças significativas, entre tafamidis e vutrisiran, nas pontuações basais do *Norfolk QoL-DN* (27,3 vs. 40,4). De salientar que apenas foram incluídos na comparação indireta os doentes com neuropatia em estadio 1 que correspondiam a 68,9% da população total do estudo HELIOS-A, não existindo dados das características basais desta subpopulação. Estes dados sugerem que as populações do estudo Fx-005 e do HELIOS-A podem não ser comparáveis.

O facto de, no braço vutrisiran 52 doentes (61,9%) terem sido previamente tratados com tafamidis ou diflunisal, no braço de controlo externo com placebo 20 doentes (54,1%), e de nos braços comparadores

tafamidis e placebo, nenhum doente ter sido submetido a tratamento prévio, reforçam a hipótese de que as populações dos dois estudos podem não ser semelhantes, levantando incerteza sobre se é apropriado fazer esta comparação indireta (tafamidis vs. vutrisiran) na subpopulação 1.

Salientar que no braço vutrisiran os doentes PAF estadio 1, sem tratamento prévio, eram apenas 38,1% do total, enquanto no braço tafamidis nenhum doente tinha sido submetido a tratamento prévio.

No estudo HELIOS-A vutrisiran apresentou um perfil de segurança favorável.

Tabela 38. Risco de viés

	Risco de viés							
	Intervenção ativa	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Avaliação global de risco de viés
APOLLO	Patisiran	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixo
HELIOS-A	Vutrisiran	Sim	Não*	Não*	Sim	Sim	Sim	Elevado
NEURO - TTR	Inotersen	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto**	Baixo
Fx-005	Tafamidis	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Baixo

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão * Estudo com desenho aberto. **Duração de seguimento de 15 meses.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de vutrisiran, no “tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2”, face aos comparadores inotersen, patisiran e tafamidis.

Considera-se que relativamente a:

- Subpopulação 1 (amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 – naïve): Em relação ao comparador tafamidis, vutrisiran foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Em relação ao comparador patisiran, apesar de não ter sido realizado uma análise de subgrupos, a evidência submetida é sugestiva de não inferioridade de vutrisiran;
- Subpopulação 2 (amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 1 – com progressão ou ausência de resposta após tafamidis): Não foi

apresentada uma análise de subgrupos, no entanto, considera-se que em relação ao comparador inotersen, vutrisiran foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável; em relação ao comparador patisiran, a evidência submetida é sugestiva de não inferioridade.

- Subpopulação 3 (amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia em estadio 2): Não foi apresentada uma análise de subgrupos. Em relação ao comparador inotersen, vutrisiran foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Em relação ao comparador patisiran, a evidência submetida é sugestiva de não inferioridade.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Comparação indireta entre vutrisiran e tafamidis:

- Uma revisão sistemática que incluiu uma comparação indireta (método de *Bucher*) entre vutrisiran e tafamidis, na população adulta com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1, sugeriu que vutrisiran apresenta benefício adicional em relação ao *outcome* “qualidade de vida.”

Comparação indireta entre vutrisiran, patisiran e inotersen (NMA)

- Qualidade de vida - Com base no indicador Norfolk QoL-DN a diferença mediana estimada em relação ao basal face a placebo foi semelhante para vutrisiran (diferença mediana -24,54; ICr 95%: -34,89 a 14,26) e para patisiran (diferença mediana -22,73; ICr 95%: -29,88 a -15,76), na comparação de pares, vutrisiran e patisiran, o efeito do tratamento foi similar, com uma diferença numérica sem significado estatístico (diferença mediana -1,78; ICr 95%: -9,13 a 5,40), com o intervalo de confiança a incluir o zero, e demonstrou vantagem clínica (diferença de $\pm 8,8$ pontos) e estatisticamente significativa (diferença mediana -12,88; ICr 95%: -25,14 a -1,02) face a inotersen.
- Neuropatia – Na avaliação da neuropatia pela pontuação da escala mNIS+7: Em relação a patisiran, vutrisiran não mostrou diferenças estatisticamente significativas (diferença mediana -1,37; ICr 95%: -8,68 a 6,04), com o intervalo de confiança a incluir o zero e verifica-se vantagem clínica (diferença ± 2 pontos) e estatisticamente significativa de vutrisiran face a inotersen (diferença mediana -13,64; ICr 95%: -26,29 a -1,69).

No estudo HELIOS-A vutrisiran apresentou um perfil de segurança favorável.

No global, apesar de não existirem análises de subgrupo para as subpopulações 2 e 3 consideradas individualmente, a evidência submetida permite inferir que não existem razões para considerar que vutrisiran se comporte de forma diferente da observada, assumindo que o estadió PAF não constitui um modificador de efeito.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Amvuttra (vutrisiran) é inferior ao custo da terapêutica alternativa inotersen, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Amvuttra (Vutrisiran) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadió 1 ou estadió 2.*

Face aos comparadores tafamidis e inotersen, vutrisiran foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Face ao comparador patisiran, vutrisiran foi sugestivo de não inferioridade.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

12.1. Dossier de valor terapêutico de Amvuttra® (vutrisiran) para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou 2, Alnylam, fevereiro/2023

12.2. CLINICAL STUDY REPORT 2 MONTH 18 ANALYSIS FOR ALN-TTRSC02-002 (VUTRISIRAN); HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis, DATED 10 JANUARY 2022

12.3. Vutrisiran hATTR Amyloidosis Systematic Literature Review Report

12.4. Network meta-analysis of vutrisiran, patisiran, and inotersen in the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy, Prepared for: Alnylam Pharmaceuticals Inc., August 2022

12.5. Indirect treatment comparison (ITC) of the efficacy of vutrisiran and tafamidis for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. April 2022.

12.6. Coelho T., *et al*, Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy, *Neurology* Nov 2018, 91 (21) e1999-e2009; DOI: 10.1212/WNL.0000000000006543).