

Tafamidis meglumina no
tratamento da polineuropatia
amiloidótica familiar relacionada
à proteína transtirretina

Nº 339
Janeiro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



APRESENTAÇÃO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	CONTEXTO	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	6
2.3.	A TECNOLOGIA	7
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	10
3.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	10
3.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	14
3.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	21
3.4.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	24
3.5.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	24
3.6.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	25
4.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	26
5.	CONSULTA PÚBLICA	26
5.1.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	27
5.2.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	30
5.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	35
6.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	35
7.	DECISÃO	36
8.	REFERÊNCIAS.....	37



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tafamidis meglumina (Vyndaqel®)

Indicação: Tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático.

Demandante: Laboratórios Pfizer LTDA.

Contexto: A polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) é uma doença genética neurodegenerativa progressiva altamente incapacitante, irreversível e fatal. As manifestações clínicas são variadas, mas a principal disfunção é uma polineuropatia sensorio-motora e autonômica progressiva e irreversível. O tratamento envolve medidas para aliviar sintomas e, em casos selecionados, o transplante hepático. No Brasil, estima-se que existam 4.800 pacientes com esta condição.

Pergunta: O uso de tafamidis é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes com estágio inicial da doença?

Evidências científicas: O demandante apresentou sete artigos sobre o medicamento e uma busca complementar para este relatório identificou mais um. De todos os estudos selecionados, apenas um foi ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, sem limitações metodológicas importantes. Entretanto, houve perda de mais de 20% da amostra, com impactos no poder estatístico. Análise por intenção de tratar não demonstrou benefício em escalas de sintomas neurológicos e qualidade de vida. Análise por protocolo e de desfechos secundários, houve benefício com o uso do tafamidis (proporção de pacientes sem progressão neurológica definida pela NIS-LL de 60,0% para intervenção e 38,1% para placebo, $p = 0,041$; diferença de média no escore de qualidade de vida TQOL foi de 0,1 pontos no grupo intervenção e de 8,9 no grupo placebo, $p = 0,045$). Demais artigos não foram considerados.

Avaliação econômica: Custo-utilidade cujo comparador foi ausência de tratamento. O uso de tafamidis resultou em ganhos em qualidade de vida (QALY de 6,48 para 9,01, incremento de 2,54) e em anos de vida (de 10,05 para 13,28, incremento de 3,24), com uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 974.617/QALY e de R\$ 763.609/ano de vida salvo. Modelo apresentado possui crítica em sua validade interna, como ausência de descrição clara dos parâmetros utilizados para população em estudo e dos detalhes da análise de microssimulação; ausência de descrição sobre avaliação de incerteza estocástica (variabilidade); pressupostos utilizados para determinação de eficácia do medicamento e progressão da doença (afetando qualidade de vida e sobrevida) e falta de dados para determinar a incerteza paramétrica do modelo (validade externa limitada).

Avaliação de Impacto Orçamentário: Necessidade de R\$ 18,9 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 397,5 milhões em cinco anos. Estimativa com validade questionada.

Experiência Internacional: Não encontrado (agências da Austrália, Canadá e Inglaterra).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados 4 medicamentos em desenvolvimento clínico para o tratamento da PAF-TTR (fase 2 ou 3): diflunial (Dolobid®),



tolcapona (Tasmar®), Oligonucleotídeo fosfotiorato específico da transtirretina (Inotersen®; ISIS TTR Rx; ISIS-GSK1 Rx; IONIS-TTRRx) e Oligonucleotídeo de siRNA de cadeia dupla sintético dirigido contra mRNA de transtirretina (Patisiran®; ALN-TTR02).

Considerações: Baixa confiança na evidência do uso do tafamidis na PAF-TTR, baseada em análise secundária de um único ensaio clínico com desfecho que não é crítico para a tomada de decisão clínica. Eficácia comparativa com outras opções terapêuticas não foi avaliada. Análise econômica com validade questionável. Impacto orçamentário com custo significativo.

Recomendação preliminar: O Plenário, em sua 57ª reunião ordinária (05/07/2017), recomendou a incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático.

Consulta pública: Foram recebidas 70 contribuições técnico-científicas e 764 sobre experiência ou opinião. Na 61ª reunião ordinária, após apreciação das contribuições, o plenário da CONITEC considerou contundente a necessidade de retomar a análise do tema incluindo as evidências apresentadas pela contribuição contrária. Na 62ª reunião ordinária, após apreciação das evidências trazidas pela contribuição contrária, o plenário entendeu que não houve nova informação, mantendo recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 07 de dezembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 320/2017. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Incorporar o tafamidis meglumina para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. A decisão foi dada pela Portaria SCTIE-MS nº 02 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 13, de 18 de janeiro de 2018, pág. 56.



2. CONTEXTO

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) é uma doença genética neurodegenerativa progressiva altamente incapacitante, irreversível e fatal. É uma forma de amiloidose hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene da transtirretina (*TTR*) (1). Além da grave incapacidade ao longo da evolução da doença, a PAF-TTR costuma ser fatal entre 7 a 12 anos após o início dos sintomas (2).

O gene *TTR* está localizado no cromossomo 18q12.1 e apresenta 7kB e quatro éxons. Seu produto é a transtirretina, uma proteína que se apresenta em forma tetramérica. É produzida principalmente no fígado e a sua função é o transporte de tiroxina e de vitamina A/RBP retinol. Existem mais de 100 mutações descritas no gene *TTR*, sendo a Val30Met a mais comum no Brasil e está associada com doença de início precoce e fenótipo mais agressivo (3). Como consequência da mutação, ocorre a produção de proteínas mal dobradas que desestabilizam a estrutura tetramérica e acabam por se agregar na forma de fibrilas amiloides. Esses agregados acumulam-se preferencialmente no sistema nervoso periférico, o que explica a apresentação clínica da doença.

Neste ponto, a apresentação clínica inicial da doença é variada, podendo ser a de uma polineuropatia sensorio-motora, neuropatia focal, disfunção autonômica ou acometimento cardíaco (4). A idade de início pode ser entre a segunda e a nona década de vida, com variação entre diferentes populações. As principais manifestações clínicas são dor, parestesia, perda de sensibilidade e paresia que iniciam nos membros inferiores e evoluem para todo o corpo. Ocorre ainda disfunção da marcha e os pacientes acabam por necessitar de auxílio para caminhar ou ficam restritos à cadeira de rodas (5).

Ocorre ainda neuropatia autonômica, que pode ser precoce na evolução da doença e é responsável por manifestações clínicas importantes e potencialmente fatais. Como consequência, os pacientes apresentam hipotensão postural, fadiga e visão borrada. Como consequência do acometimento autonômico do trato gastrointestinal, podem ocorrer episódios de diarreia intercalados por constipação grave. A gastroparesia pode levar a náusea e vômitos, com consequente desidratação e perda de peso. Nos homens, é comum a disfunção erétil e, com a evolução, ocorrem retenção e infecções urinárias (5).



O acometimento cardíaco também é uma importante fonte de morbidade e está presente em 80% dos pacientes (6). A deposição de amiloide pode levar ao surgimento de cardiomiopatia hipertrófica, arritmias e distúrbios da condução. Alterações renais, além daquelas causadas pela disautonomia, ocorrem em cerca de um terço dos pacientes e se manifestam como síndrome nefrótica e insuficiência renal. Anormalidades oculares estão presentes em 10% dos pacientes, como opacidade do vítreo e obstrução trabecular, levando ao glaucoma (4).

Por se tratar de uma doença rara e que muitas vezes não é adequadamente diagnosticada, a real prevalência mundial é desconhecida. No Brasil, não há dados conhecidos sobre a prevalência da PAF-TTR. O Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), reportou os dados de 102 pacientes (58 homens e 44 mulheres) brasileiros com PAF-TTR em 2012, sendo 77% dos casos provenientes do Rio de Janeiro e, com exceção de quatro casos, ascendência portuguesa foi encontrada (3). No relatório apresentado pelo demandante, considerando dados de prevalência da PAF-TTR em Portugal (7) e de número de descendentes de portugueses no país, foi feita uma estimativa de que haja no Brasil cerca de 4.800 pacientes, com prevalência 2,33/100.000 habitantes.

O diagnóstico da doença em áreas endêmicas ou com história familiar positiva em pacientes com quadro clínico sugestivo é feito através do teste molecular (4). Em áreas não endêmicas, como no Brasil, e na ausência de história familiar da doença, o diagnóstico é mais complexo e tardio. A suspeita ocorre apenas quando já está instalado um quadro de polineuropatia sensitivo-motora de quatro membros sem outra causa conhecida; a presença de manifestações disautonômicas aumenta a suspeita. Nesses casos, procede-se à biópsia de glândula salivar, nervo periférico, mucosa retal ou aspirado de gordura abdominal, para se comprovar o depósito amiloide. Só então é realizado o teste molecular, usualmente o sequenciamento do gene *TTR*, que comprova a doença (1). No Brasil, o teste molecular para a confirmação diagnóstica deve ser garantido mediante a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 do Ministério da Saúde). Entretanto, ainda não há Centro de Referência habilitado para a realização do teste mediante ressarcimento do Ministério da Saúde.



O estadiamento da doença deve ser realizado no seguimento do paciente e auxilia na tomada de decisão terapêutica (8). Os estágios mais comumente utilizados estão abaixo descritos:

- Estágio I: neuropatia sensitivo-motora e autonômica leve em membros inferiores, sem prejuízo da marcha;
- Estágio II: necessita de auxílio para deambular; progressão dos sintomas, com acometimento de membros superiores;
- Estágio III: paciente com sintomas graves, acamado ou restrito à cadeira de rodas.

2.2. Tratamento recomendado

Os principais objetivos no tratamento da PAF-TTR são o tratamento sintomático e a modificação do curso da doença pela prevenção da formação de amiloides (5). Até o momento, o tratamento dos sintomas e o transplante de fígado eram as únicas opções de tratamento disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com PAF-TTR no Brasil (4,9).

Tratamento sintomático

A doença requer um cuidado por uma equipe multidisciplinar, tendo em vista as manifestações clínicas variadas. O comprometimento progressivo da mobilidade requer o acompanhamento por fisiatra/fisioterapeuta e pode exigir o uso de órteses e de aparelhos para auxiliar na deambulação. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias, como descompressão de nervos. Os pacientes apresentam dor neuropática, que pode requerer o uso de medicamentos como antidepressivos, anticonvulsivantes e analgésicos. Os sintomas gastrointestinais, especialmente a constipação, diarreia e gastroparesia podem ser tratados com medidas dietéticas e farmacológicas. As complicações cardíacas requerem monitoramento e uso eventual de marcapasso ou aparelhos de ressincronização. O acompanhamento oftalmológico é necessário para monitorizar o acúmulo de amiloide no vítreo e o surgimento de glaucoma. Por fim, os pacientes podem apresentar insuficiência renal e evoluir para hemodiálise (10).



Transplante hepático

Como a TTR é sintetizada principalmente no fígado, o transplante hepático é uma alternativa de tratamento que pode reduzir a principal fonte de TTR alterada (11). Está indicado principalmente em pacientes no estágio I ou II e portadores da mutação Val30Met (5). Em pacientes com acometimento neuropático exclusivamente sensorial, cerca de 90% permanecem com sintomas estáveis (5). A sobrevida em 5 anos é de 85% para portadores da mutação Val30Met e de 59% para portadores de outras mutações, o que reforça a presença de mutação como fator a ser considerado na hora da decisão terapêutica (12).

No Japão, seguimento de pacientes com PAF-TTR e mutação Val30Met transplantados mostrou sobrevida de 100% em 10 anos, versus 56,1% para os não-transplantados (13). Já os pacientes com graus avançados de depósito amiloide nos nervos ou no coração seguem com progressão do depósito amiloide, apesar do transplante (14). Fatores preditivos de pior resposta ao transplante são: portadores de outras mutações que não Val30Met, idade maior que 50 anos, duração da doença maior que 7 anos, desnutrição, disfunção autonômica e pacientes com necessidade de auxílio para deambular (5). Além desses fatores, deve-se ponderar que a disponibilidade de órgão para transplante é restrita, o procedimento cirúrgico está associado a riscos e o paciente necessitará utilizar imunossupressores por toda a vida.

A polineuropatia amiloidótica familiar foi priorizada para elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em doenças raras, no âmbito das anomalias congênitas ou de manifestação tardia, após amplo processo envolvendo painel de especialistas e consulta pública, validado pelo Plenário da CONITEC e publicado por meio da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 26 de maio de 2015 (15).

2.3.A tecnologia

O tafamidis é um estabilizador seletivo de TTR, que se liga, com cooperatividade negativa, aos dois sítios de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR, prevenindo a dissociação em monômeros, que é a etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico. A inibição da dissociação do tetrâmero da TTR forma a justificativa para o uso de tafamidis para diminuir a progressão da doença na amiloidose de TTR e, especificamente, na polineuropatia amiloidótica familiar TTR (PAF-TTR).



Tipo: medicamento.

Princípio Ativo: tafamidis meglumina.

Nome comercial: Vyndaqel®.

Fabricante: Laboratórios Pfizer LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico (16).

Indicação proposta pelo demandante: tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e que não passaram por transplante de fígado.

Posologia e Forma de Administração: 20 mg via oral, uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos (16).

Patente: composição farmacêutica com patente válida por 10 anos a partir de 18/04/2017 (17).

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) **	Preço praticado em licitações públicas ***
Cápsula de 20mg	R\$ 569,27	R\$ 577,53	--

*Preço apresentado pelo demandante. Refere-se ao valor unitário a partir do preço da caixa com 30 cápsulas no valor de R\$ 17.078,09.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 02/05/2017. Refere-se ao valor unitário a partir do preço da caixa com 30 cápsulas no valor de R\$ 17.325,93.

***Sem registro de licitações e compras públicas desde novembro de 2016 (data de publicação do registro do medicamento).

Contraindicações: tafamidis é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis ou a qualquer outro componente da fórmula.

Precauções:

Portadores de Intolerância à frutose

Tafamidis contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Mulheres com potencial de engravidar



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

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tafamidis em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Tafamidis não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Vyndaquel® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tafamidis não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não houve evidência dos efeitos adversos de tafamidis na fertilidade, no desempenho reprodutivo ou no comportamento de acasalamento em rato em qualquer nível de dose.

Eventos adversos da classe medicamentosa: os eventos adversos em geral são leves e bem tolerados. Os mais comuns são diarreia, dor abdominal e infecção urinária.



3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Laboratórios Pfizer LTDA.

Data da solicitação: 23/02/2017.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Pfizer sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina, para o tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A avaliação foi coordenada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS, sendo executada pela parceria com o Hospital Moinhos de Vento. Processo viabilizado por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS – Triênio 2015-2017).

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em estágio inicial
Intervenção (tecnologia)	Tafamidis
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida, incapacidade, progressão neurológica, qualidade de vida e efeitos adversos.
Tipo de estudo	Ensaio clínico, caso-controle e séries de caso.

Pergunta: O uso de tafamidis é eficaz e seguro no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) em pacientes em estágio inicial da doença?

3.1. Evidência Clínica

O demandante realizou pesquisa na literatura por ensaios clínicos, séries de caso ou estudos de caso-controle que avaliaram eficácia e segurança de tafamidis em pacientes com PAF-TTR nas bases de dados EMBASE, LILACS, Medline (via PubMed), *The Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* até outubro de 2016 (18). Dada à raridade da condição, o demandante considerou estudos caso-controle e séries de caso. O termo de busca foi apenas



“tafamidis”, para aumentar a sensibilidade. Adicionalmente, também foram avaliados resumos publicados no *International Symposium on Amyloidosis* realizados em 2012 (XIII edição), 2014 (XIV edição) e 2016 (XV edição). Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. As referências bibliográficas dos artigos relevantes foram revisadas. Todos os artigos listados que poderiam preencher os critérios de inclusão foram obtidos para análise.

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos sete artigos, que relataram resultados de cinco estudos diferentes. Abaixo, está o fluxograma de seleção de estudos apresentado pelo demandante.

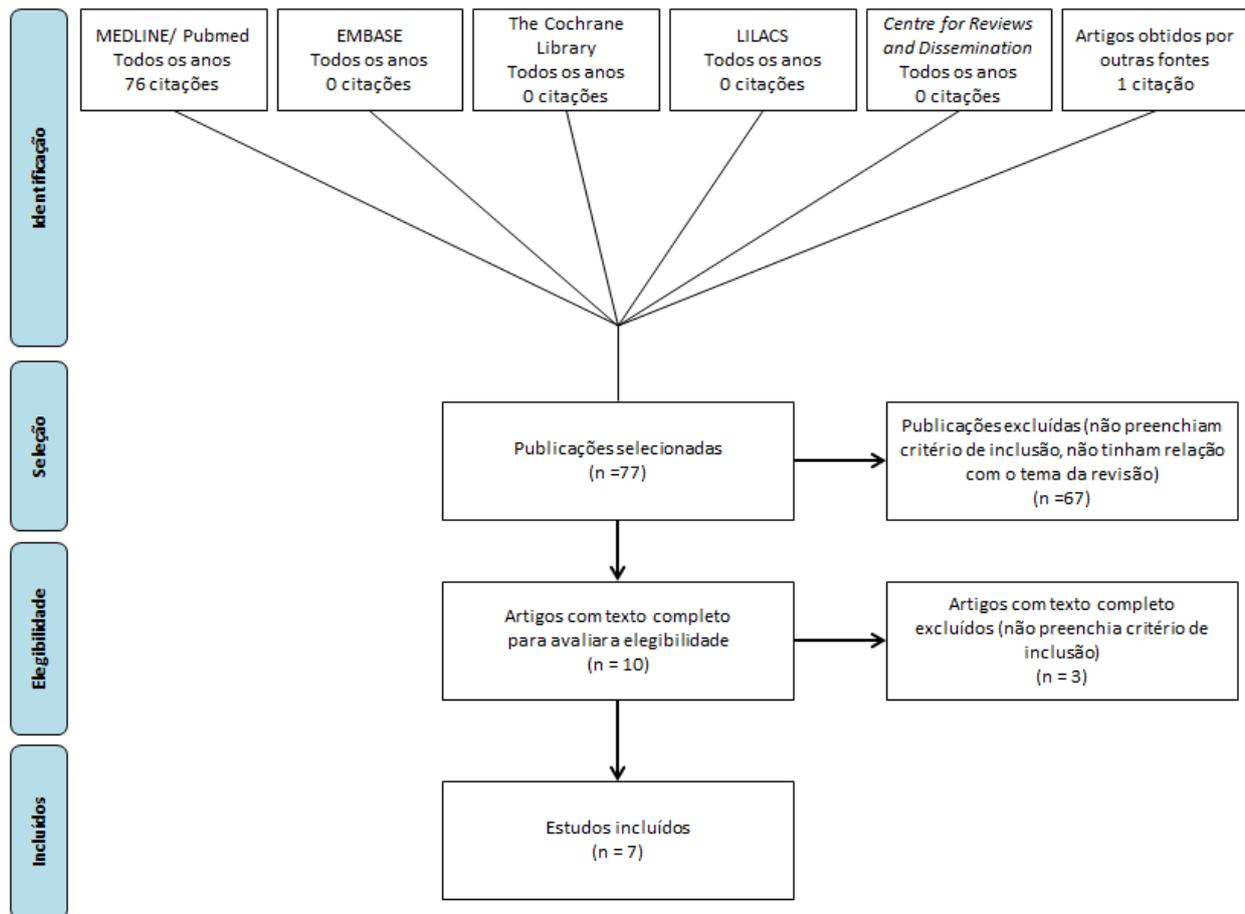


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TAFAMIDIS NO TRATAMENTO DA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (PAF-TTR). FONTE: PFIZER, 2017.



Além da busca apresentada pelo demandante, a Secretaria Executiva da CONITEC considerou relevante reproduzir a busca no Medline (via PubMed). O termo de busca utilizado foi apenas “tafamidis”, até o período de junho de 2017. A mesma pergunta PICO apresentada pelo demandante foi utilizada, exceto pelo tipo de estudo, em que se consideraram apenas ensaios clínicos. Um estudo foi localizado, além daqueles apresentados pelo demandante (19).

– **Estudo Coelho et al., 2012 (20):**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, razão de alocação 1:1, multicêntrico, com duração de 18 meses. O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do uso de tafamidis 20mg via oral uma vez ao dia no tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio inicial e portadores da mutação V30M. Os desfechos primários foram (1) proporção de pacientes sem progressão neurológica (medida por queda não maior que 2 pontos na escala *Neuropathy Impairment Score for the Lower Limbs* - NIS-LL) e (2) diferença de médias em escala de qualidade de vida *Total Quality of Life* de Norfolk - TQOL). Os desfechos secundários foram outras medidas de função neurológica, estado nutricional e estabilização da TTR. O sigilo da alocação foi garantido por sistema de randomização a distância computadorizado e a apresentação do placebo era idêntica ao do grupo ativo. Foram recrutados pacientes de oito centros em sete países diferentes, incluindo o Brasil. Os critérios de inclusão foram (1) idade entre 18 e 75 anos, (2) PAF-TTR documentada com mutação V30M e biópsia com depósito amiloide. Foram excluídos pacientes com (1) amiloidose por outras causas, (2) neuropatia periférica por outras causas, (3) ausência de limiar de percepção de sensibilidade vibratória em membros inferiores, (4) anormalidades hepáticas, (5) transplante hepático prévio, (6) uso de anti-inflamatório não-esteroidal e (7) outras condições médicas relevantes. O tamanho amostral foi de 58 para cada braço, considerando uma diferença de efeito de 30% na progressão neurológica e diferença de 0,6 desvios-padrão na escala de qualidade de vida, para um poder de 90% e alfa de 0,05.

Resultados

Foram avaliados 128 pacientes. As características dos dois grupos na avaliação inicial foram comparáveis, sugerindo uma randomização efetiva. Houve perda de 13 pacientes em cada grupo (21%), a sua maioria relacionada ao transplante hepático. Em relação aos



desfechos primários, não houve diferença entre os grupos na análise por intenção de tratarⁱ (proporção de pacientes sem progressão neurológica definida pela NIS-LL de 45,3% para intervenção e 29,5% para placebo, $p = 0,068$; diferença de médias no escore de qualidade de vida TQOL foi de 2,0 pontos no grupo intervenção e de 7,2 no grupo placebo, $p = 0,116$). Em análise por protocoloⁱⁱ, houve diferença significativa nos dois desfechos primários, favorecendo o tafamidis (proporção de pacientes sem progressão neurológica definida pela NIS-LL de 60,0% para intervenção e 38,1% para placebo, $p = 0,041$; diferença de média no escore de qualidade de vida TQOL foi de 0,1 pontos no grupo intervenção e de 8,9 no grupo placebo, $p = 0,045$). Houve diferença significativa em todos os desfechos secundários, favorecendo o tafamidis. O medicamento foi bem tolerado e os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos. O único evento adverso grave relatado foi infecção urinária em dois pacientes no grupo tafamidis. Complicações após transplante hepático que levaram à morte ocorreram em dois pacientes no grupo tafamidis e em três no grupo placebo.

Limitações

O estudo apresentou perdas maiores do que a esperada, o que diminuiu o poder estatístico. Esse fato pode explicar a falta de significância estatística para os desfechos primários. A perda de seguimento foi atribuída, em grande parte, à saída de pacientes para realizar transplante hepático, o que ocorreu de forma balanceada entre os grupos. O demandante argumenta que essa saída se originou no fato de que um número grande de pacientes aguardava transplante e, de acordo com a disponibilidade do órgão, saíram do estudo; ou seja, essa perda não se atribui à falta de eficácia do medicamento ou a efeitos adversos.

Outra limitação é que a população do estudo pode ser considerada inadequada, uma vez em que foi composta exclusivamente por portadores da mutação V30M. Este aspecto poderia reduzir a validade externa do estudo, já que mais de 100 mutações diferentes já foram descritas. Contudo, ressalta-se que esta é a mutação mais frequente, observada em 96% de uma amostra brasileira(3).

Por fim, os desfechos escolhidos pelo demandante são importantes, mas não são críticos para a tomada de decisão. Tanto a escala NIS-LL quanto a TQOL foram originalmente

ⁱ Indivíduos avaliados nos grupos para os quais foram randomizados, amostra completa

ⁱⁱ Indivíduos avaliados nos grupos para os quais permaneceram no estudo, amostra incompleta



desenvolvidas para avaliar neuropatia diabética, com posterior validação para uso na PAF-TTR(21,22).

– **Outros estudos apresentados pelo demandante**

O demandante apresentou mais cinco artigos para serem considerados na análise de eficácia do medicamento (23–27) e foi encontrado um adicional na nova busca realizada pela Secretaria Executiva da CONITEC (19). Devido a limitações metodológicas significativas, esses artigos não foram incluídos neste relatório. Abaixo, seguem os principais motivos de exclusão dos respectivos estudos:

- Estudo Coelho et al. 2013 (28): extensão do estudo anterior, aberto e não-controlado. Análises *post hoc* sem controle para múltiplas comparações.

- Waddington-Cruz et al., 2016 (23): extensão dos estudos anteriores, aberto e não-controlado. Análises *post hoc* sem controle para múltiplas comparações.

- Merlini et al., 2013(24): estudo aberto não-controlado, desfecho substituto não-validado (estabilização da proteína TTR).

- Lozeron et al., 2013(25): estudo aberto não-controlado.

- Coelho et al., 2014(26): estudo aberto não-controlado.

- Cortese et al., 2016(27): estudo aberto não-controlado.

- Ando et al., 2016 (19): estudo aberto não controlado; desfecho substituto não-validado (estabilização da proteína TTR).

3.2. Avaliação Econômica

O estudo de avaliação econômica realizado pelo demandante foi uma análise de custo-efetividade e de custo-utilidade, e considerou como população-alvo os pacientes diagnosticados com PAF-TTR em estágio inicial da doença, sob a perspectiva do SUS. O horizonte temporal pré-definido foi de 50 anos, considerado pelo demandante como representando “toda a vida”, e a taxa de desconto foi de 5%. A comparação foi com tratamento usual sintomático (consultas, exames laboratoriais e de imagem). Os desfechos foram anos de vida (LY – *life years*) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY – *quality-adjusted life year*). O modelo utilizado foi de Markov com análise por microssimulação.



QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade.	Adequado.
2. Tecnologia/intervenção	Tafamidis meglumina 20mg.	Adequado.
3. Comparador	Tratamento usual (sintomático)	Adequado, porém cabem as considerações sobre limitação da evidência de efetividade. Outras intervenções específicas com eficácia comprovada em ECR poderiam ter sido incorporadas no modelo de forma mais abrangente, como o diflunisal.
4. População-alvo	Pacientes com PAF-TTR em estágio inicial.	Adequado.
5. Desfecho	Anos de vida (LY – life years) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY – quality-adjusted life year).	A análise por QALY está adequada para capturar mudanças na qualidade de vida dos pacientes. Porém, cabem as considerações sobre limitação da evidência de efetividade. Os resultados da análise por tempo de sobrevida não são passíveis de validação externa, e como os dados disponíveis sobre efetividade da intervenção já são frágeis como desfechos intermediários, considera-se o resultado dessa análise inadequado.
6. Horizonte temporal adequado	50 anos, representando o tempo de uma vida.	O horizonte de tempo “até o fim da vida” (<i>lifetime</i>) é adequado, e a sobrevida observada corresponde à história natural da doença.
7. Duração de cada ciclo	Ciclo semestral.	Adequado. De acordo com o intervalo de avaliação do desfecho de eficácia.
8. Taxa de desconto	5%.	Adequado.
9. Perspectiva	Do SUS.	Adequado.
10. Modelo	Microsimulação	Embora a análise por



		microsimulação não seja necessariamente incorreta para o problema apresentado, questiona-se se a) microsimulação era realmente necessária e b) se os dados sobre as distribuições das probabilidades dos pacientes simulados estão adequados, pois não estão descritos no dossiê submetido.
11. Tipos de custos	Custos diretos	Adequado.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	365 comprimidos de tafamidis 20mg.	Adequado.
13. Busca por evidência	<p>Revisão sistemática de ECRs para dados de eficácia e segurança.</p> <p>Coortes e séries de caso para outros parâmetros do modelo.</p>	<p>Para determinação de efetividade, foi realizada busca adequada, porém a evidência disponível sobre a eficácia do fármaco em relação à qualidade de vida e progressão da doença é limitada.</p> <p>Os parâmetros utilizados no modelo (utilidades, sobrevida, taxa de progressão, etc) são fonte de alta incerteza, que não está adequadamente quantificada ou discutida no dossiê.</p>
14. Origem dos dados econômicos	Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) e DATASUS/SIGTAP.	Adequado.
15. Origem dos dados de efetividade	Dados de eficácia de um ECR em análise por protocolo e desfechos secundários.	Inadequado. O desfecho primário em análise por intenção de tratar não mostrou benefício do medicamento. Mesmo considerando dados de análise por protocolos, o desenho do modelo não parece ser o mais adequado para o uso da evidência disponível. Atribuição no modelo de eficácia do medicamento gerando aumento de sobrevida é inadequada com a evidência atual disponível.



16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 974.617,22.	O uso da RCEI é adequado, porém os resultados são de baixa confiabilidade pela incerteza do modelo.
17. Análise de sensibilidade	Probabilística.	Inadequado. Não são apresentados todos os dados necessários para avaliar a qualidade das análises de sensibilidade conduzidas. Não há informações sobre os parâmetros das distribuições utilizadas. Não foram conduzidas análises determinísticas, particularmente explorando dados de eficácia da intervenção.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Descrito apenas que 94% dos resultados mostraram aumento de QALY e aumento de custo.	Inadequado. Não são apresentados todos os dados necessários para avaliar os resultados das análises de sensibilidade conduzidas.

Estrutura do Modelo

Foi submetido um modelo de Markov com ciclos semestrais cujos estados de saúde se baseiam no estadiamento da PAF-TTR pela gravidade da doença e o estado absorptivo de morte. A escolha pela análise de microssimulação foi justificada porque as probabilidades de transição pós-transplante seriam distintas das probabilidades de transição pré-transplantes, deduzindo-se, portanto, a necessidade de “memória” sobre a passagem por esse estado. No entanto, como todos os pacientes que recebem transplante devem apresentar igual evolução, não fica claro por que ele não seria modelado como outro estado de Markov, a partir do qual só haveria progressão para morte. Todos os pacientes do estado pós transplante poderiam receber a mesma utilidade e custo semestral. Assim, o uso de microssimulação parece contraditória a determinação de boas práticas da ISPOR (29), que afirma que:

“se o problema de decisão pode ser representado com um número gerenciável de estados de saúde que incorporem todas as características relevantes para o problema de decisão, incluindo o histórico relevante para a análise, uma simulação de coorte deve ser escolhida por causa de sua transparência, eficiência, facilidade de depuração e possibilidade de conduzir análises do valor da informação”.



Também pode-se pontuar que um modelo onde transplante fosse menos proeminente como intervenção na doença facilitaria a avaliação apenas do efeito do tafamidis na história natural da doença.

Ainda, o modelo apresenta algumas insuficiências no que tange a descrição e execução de análise de microssimulação. Não há explicação adequada sobre como foram implementadas as variáveis *trackers* para memória sobre a ocorrência de transplante, (nem nos resultados está descrita a quantidade de ocorrências do mesmo) e se foram usadas quaisquer outras variáveis de memória. Mais fundamentalmente, não há descrição explícita de quais variáveis clínicas estão sendo sorteadas ao início de cada simulação individual (idade, sexo, anos de evolução da doença, etc). Há menção a “diferentes estágios e características da doença”, mas há descrição apenas de que cada paciente na simulação receberia um valor aleatório de NIS-LL, e a cada ciclo também seria atribuída aleatoriamente ao paciente uma taxa de variação do escore com base em uma distribuição gama. Caso esses sejam os dois únicos parâmetros sorteados a cada simulação individual, novamente cabe colocar que uma análise de coortes teria sido mais adequada, fixando as características clínicas iniciais da população e a taxa semestral de progressão da doença. O fato de que não há dados sobre a taxa de progressão pós transplante, e esta foi definida baseada em opinião de especialista, também aponta que não haveria prejuízo ao modelo em atribuir valores únicos de custo e utilidade para um estado de “pós transplante”. Finalmente, há descrição de análise de “uma coorte de mil pacientes”, não ficando claro se foram realizadas apenas 1000 simulações individuais. É importante considerar que, para análises de Monte Carlo de primeira ordem, esse número de simulações é inapropriado, visto que modelos frequentemente são rodados com 50 a 100 mil análises primárias, e podem requerer milhões de indivíduos até apresentar estabilidade (29). Não há nenhuma descrição da estabilidade do modelo ou da quantidade de simulações realizadas, caso não tenham sido limitados a 1000.

Parâmetros do Modelo

Do material submetido, entende-se que a progressão da doença no modelo se baseia nos escores de NIS-LL, com pacientes iniciando no modelo com escores de 4,57 (erro padrão de 1,54, distribuição gama) e recebendo em média 2,07 pontos a cada ciclo (distribuição gama, sem outros dados sobre a dispersão da distribuição). No grupo intervenção, enquanto permanecerem no estado I da doença, pacientes recebem apenas 0,99 pontos (distribuição gama, sem outros dados sobre a dispersão da distribuição), como consequência do efeito de



tafamidis. Esses scores NIS-LL foram relacionados com os estágios da doença, embora não fiquem realmente claros quais os limiares para determinar o estadiamento da doença. As taxas de progressão resultantes foram: pacientes tem uma taxa média anual de progressão de 2,4% ao ano, sendo 1,2% para aqueles em uso do tamafidis.

A principal crítica aos métodos adotados para modelagem é a dificuldade de avaliação da validade do modelo; novamente um modelo de Markov que simulasse uma coorte genérica de pacientes em estágio I e utilizasse probabilidades de progressão para os demais estados seria mais compreensível. Contribui para a dificuldade de avaliação a ausência de resultados sobre progressão média dos pacientes e de comparações desses resultados com dados da literatura.

Outro ponto central para discussão é a eficácia assumida de tafamidis, que no modelo diminui pela metade a taxa de progressão da doença do estágio I para II. Essa eficácia atribuída é baseada nos resultados de desfecho secundário de Coelho et al (20), no qual houve menor deterioração da função neurológica no grupo tratado com tafamidis quando comparado ao placebo (NIS-LL em relação à linha de base: 2,81 versus 5,83 pontos; $p=0,003$). Pelo dossiê submetido, essa eficácia não foi alvo de análise de sensibilidade determinística.

Os dados de sobrevida baseiam-se em diversas pequenas coortes e foram ajustados de acordo com a proporção de pacientes com e sem transplante em cada uma delas. A fonte de dados é possivelmente a melhor disponível para esse cenário clínico e o ajuste realizado entre as curvas é adequado ao necessário para o modelo. Porém, não fica claro se a sobrevida foi modelada como probabilidade em cada estado ou a partir do tempo de doença (usando tabelas e variável *tracker*) e os dados efetivamente usados no modelo não são apresentados. É preciso considerar que, caso a mortalidade dependa do estágio da doença e seja menor no estágio I do que nos demais, como tamafidis está reduzindo a progressão para o estágio II ele estaria também sendo responsável por redução de mortalidade. Esse efeito, até o momento, não encontraria respaldo na literatura e compromete a validade do modelo. Caso esse resultado de redução de mortalidade seja desejado pelos modeladores, seria necessário apresentar mais evidências que relacionassem a diminuição de progressão na escala NIS-LL com aumento de sobrevida.

Os valores de utilidade foram baseados em dados do registro THAOS de acordo com os estágios de doença. As taxas de transplante foram baseadas em dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, e consideram dados gerais de transplante, não dados específicos



para PAF-TT, mas esse dado provavelmente é de baixo impacto nos resultados do modelo. As taxas de eventos adversos foram baseadas em revisão de todos os eventos relacionados ao tratamento da PAF-TTR com tafamidis. A decisão de colocar no modelo a frequência ajustada de efeitos adversos (frequência dos eventos adversos relacionados ao grupo placebo foi subtraída da frequência observada dos eventos adversos relacionados ao grupo tafamidis) poderia ser questionada, porém é mais relevante destacar que, na programação do modelo, os efeitos adversos determinam apenas incremento de custo e não tem impacto na qualidade de vida. Nessa forma de programação e devido ao alto custo do medicamento, é improvável que maior ou menor incidência de efeitos adversos tenha impacto nos resultados do modelo.

Os dados de custo foram baseados em valores do DATASUS, do Banco de Preços em Saúde e em dados de consumo do Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello. Assumiu-se que os custos seriam equivalentes entre os pacientes alocados na intervenção e no controle, fato que provavelmente é conservador em relação ao resultado da intervenção (melhora da qualidade de vida e redução de sintomas em pacientes tratados poderia reduzir a necessidade de outros tratamentos complementares). Porém, novamente, dado o alto valor do custo do medicamento no modelo, esse dado não deve impactar de forma relevante os resultados. O custo do medicamento foi determinado pelo fabricante, e considerou carga tributária de ICMS (18%) e PIS/COFINS (12%). Esses valores não foram alvo de análises de sensibilidade determinística.

Resultados

Nos resultados do modelo submetido, o uso de tafamidis resultou em 3,24 anos de vida ganhos com a intervenção (sobrevida de 10,05 anos no grupo controle e de 13,28 no grupo intervenção). A sobrevida entre 10 e 13 anos está de acordo com dados da literatura para evolução natural da doença; no entanto, o resultado de incremento de anos de vida do modelo não encontra respaldo nas evidências disponíveis. Como já descrito anteriormente, mais informações seriam necessárias para uso da progressão na escala NIS-LL como fator afetando a sobrevida de pacientes.

Também houve ganho em anos de vida ajustados por qualidade (QALY de 6,48 para 9,01, incremento de 2,54). Questiona-se inicialmente o quanto desse ganho em QALY está relacionado à maior sobrevida do grupo intervenção, cabendo às discussões anteriores sobre ausência de evidência de maior sobrevida no grupo intervenção. Afora isso, cabem as



considerações já realizadas sobre como a potencial mudança de qualidade de vida foi imputada no modelo.

O custo total no horizonte temporal avaliado com o tratamento sintomático atual ficou estimado em R\$ 12.862,58 e com o uso de tafamidis foi de R\$ 2.484.334,79, representando incremento de R\$ 2.471.472,21. Afora o medicamento propriamente dito, o único outro ponto de alto custo no modelo deriva do transplante hepático, porém, a probabilidade de ocorrência desse evento é igual entre as duas intervenções. Assim, considerando o alto impacto do valor do medicamento no modelo, é improvável que eventuais mudanças de valor nos demais itens de custo acarretem alterações relevantes no resultado do estudo.

A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 974.617,22 por QALY ganho, e de R\$ 763.609,83 por ano de vida ganho. Como taxa de resposta não foi modelada, não são apresentadas análises de custo por respondedor, que poderiam também auxiliar na tomada de decisão sobre o medicamento.

Não há descrição de análises de sensibilidade determinística (e cabe colocar que análises unidirecionais sobre a eficácia da intervenção seriam fundamentais nesse cenário de evidências clínicas limitadas). Foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas, porém, não foram apresentadas curvas de aceitabilidade, havendo apenas o relato de que 94% dos resultados demonstraram aumento de QALY e de custos.

Conclusões sobre a Avaliação Econômica

Pelos dados apresentados, há diversos pontos que questionam a validade interna do modelo, sendo os principais: ausência de descrição clara dos parâmetros utilizados para população em estudo e dos detalhes da análise de microsimulação; ausência de descrição sobre avaliação de incerteza estocástica; pressupostos utilizados para determinação de eficácia da medicação e progressão da doença (afetando qualidade de vida e sobrevida). Ainda, faltam dados para determinar a incerteza (de parâmetros) do modelo, e assim sua validade externa também fica limitada.

3.3. Análise de Impacto Orçamentário

A população elegível para o estudo de impacto orçamentário considerou uma prevalência de 1,92 casos por 10 mil habitantes, baseada em dados de Portugal (7), e também a população de luso-descendentes no Brasil. Esse último dado apresenta baixa confiabilidade,



visto que não provém de estudos populacionais, mas sim de fontes não acadêmicas. O demandante apresentou dados sobre pacientes atualmente diagnosticados com PAF-TT no país, obtidos no Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (102 pacientes com PAF-TTR, sendo 77% dos casos provenientes do Rio de Janeiro), porém esses dados não foram contrapostos com a prevalência calculada pelos demais dados citados.

Pelos dados acima, estimou-se uma população de 4.800 pacientes com PAF-TTR no ano de 2017 e aplicou-se a taxa de crescimento da população brasileira nos últimos cinco anos (2012-2016), equivalente a 0,9% ao ano, para se projetar a população de pacientes entre 2018 e 2022. Como questão adicional, independente da representatividade da estimativa de prevalência utilizada, o pressuposto de que apenas 15 a 35% dos pacientes seriam diagnosticados não parece adequado. A taxa considerada de prevalência foi derivada justamente do número de pacientes já diagnosticados (2000 pessoas em Portugal), e pressupõe-se que também em Portugal exista subdiagnóstico da patologia, – pacientes não diagnosticados, portanto não estariam incluídos na contagem que calcula 1,92 pacientes por 10 mil habitantes. Mesmo que possamos supor que o subdiagnóstico seja maior no Brasil, outros dados teriam que ser apresentados para propor que o Brasil diagnosticaria 85% a 65% menos pacientes que Portugal. Pelo menos um cenário alternativo deveria ser calculado considerando as prevalências de diagnósticos equivalentes ou próximas às da referência utilizada.

Dos pacientes com diagnóstico confirmado, 90% estariam nos estágios inicial e intermediário e, desses, aproximadamente 71% estariam no estágio inicial (estimativas baseadas em dados brasileiros do registro THAOS). A adesão ao tratamento foi considerada entre 40% (primeiro ano) e 80% (quinto ano) – o dossiê menciona “a experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS”, porém não cita fontes específicas para esses dados. Essa estimativa não foi alvo de análise de sensibilidade.

O custo anual considerou o valor do medicamento, adicionando-se o custo do exame para diagnóstico molecular (R\$ 400,00). Para cada caso confirmado, estimou-se que quatro exames fossem realizados. Não foram considerados outros custos do tratamento, nem custos com biópsias; como esses itens estariam presentes tanto no custo da intervenção como nos custos do tratamento usual. Assumindo-se a ausência de impactos imediatos na sobrevivência, a sua não inclusão não deve afetar o impacto orçamentário calculado (diferença de custo entre os dois cenários, intervenção e tratamento usual).



Como resultado, a análise de impacto orçamentário mostrou a necessidade de um recurso de R\$ 18,9 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado em cinco anos de R\$ 397,5 milhões. Os resultados são apresentados nas tabelas abaixo, reproduzidas do dossiê submetido.

Tabela 16. Custos anuais, por paciente em estágio inicial da polineuropatia familiar associada à TTR (PAF-TTR), com o tratamento com tafamidis (Vyndaqel®) incluindo o teste genético

Variáveis	Custo anual do tratamento, por paciente (incluindo o teste genético)				
	2018	2019	2020	2021	2022
Aquisição do tafamidis	R\$ 204.937,09	R\$ 204.937,09	R\$ 204.937,09	R\$ 204.937,09	R\$ 204.937,09
Teste genético para 1 paciente*	R\$ 1.600,00	R\$ 1.600,00	R\$ 1.600,00	R\$ 1.600,00	R\$ 1.600,00
Custo Total Anual por paciente	R\$ 206.537,09	R\$ 206.537,09	R\$ 206.537,09	R\$ 206.537,09	R\$ 206.537,09

* Para cada caso confirmado de PAF-TTR, aproximadamente quatro (4) testes serão realizados, ao valor de R\$ 400,00 cada teste.

Fonte: Pfizer, 2017

Tabela 17. Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis para tratamento dos pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à TTR (PAF-TTR), na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos

	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes elegíveis ao tratamento	182	276	426	609	882
Pacientes em tratamento no ano	91	229	350	517	745
Impacto orçamentário o no ano	R\$ 18.940.475,15	R\$ 47.136.061,66	R\$ 72.057.291,32	R\$ 106.228.006,51	R\$ 153.177.607,55

Fonte: Pfizer, 2017

Frente ao alto valor do medicamento e considerando que o acréscimo do tafamidis não acarreta outras mudanças no tratamento, é possível que o impacto orçamentário possa ser simplificado como o valor do medicamento multiplicado pelo número de pacientes elegíveis para seu uso ano a ano. Nesse sentido, a principal fragilidade dos cálculos apresentados reside na estimativa da população alvo. Análises de sensibilidade considerando outras fontes de prevalência (como por exemplo, o número de pacientes atualmente em atendimento em centros especialistas), assim como diferentes proporções de subdiagnóstico e de adesão ao tratamento, deveriam ser apresentadas.



3.4. Avaliação por outras agências de ATS

- *Therapeutic Goods Administration* – Austrália: considera o tafamidis um medicamento órfão. Não há relatório de ATS sobre recomendação de uso.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá: Não há relatório de ATS sobre recomendação de uso.

- *National Institute for Health and Care Excellence* – Inglaterra: Não há relatório de ATS sobre recomendação de uso.

3.5. Monitoramento do horizonte tecnológico

Alguns medicamentos estão em fase de pesquisa clínica para o tratamento da PAF-TTR. Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa, nem pelo EMA e FDA para essa indicação. As alternativas terapêuticas para PAF-TTR identificadas no horizonte tecnológico em julho de 2017 estão apresentadas no Quadro 2.

QUADRO 2 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

Nome do Princípio ativo	Outros nomes relacionados	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos
Diflunisal	Dolobid®	Estabilização de TTR	Oral	Fase 2/3 concluída
Tolcapona	Tasmar®	Estabilização de TTR	Oral	Fase 2 concluída
Oligonucleotídeo fosfotiorato específico da transtirretina	Inotersen®; ISIS-TTR Rx; ISIS-GSK1 Rx; IONIS-TTRRx	Silenciamento gênico	Subcutânea	Fase 3 em andamento
Oligonucleotídeo de siRNA de cadeia dupla sintético dirigido contra mRNA de transtirretina para o tratamento de amiloidose mediada por transtirretina	Patisiran®; ALN-TTR02	Silenciamento gênico	Intravenosa	Fase 3 em andamento

Fontes: CortellisTM da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu. **Atualizado em: 05/07/2017.**

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



3.6. Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tafamidis para tratamento da PAF-TTR é baseada em apenas um ensaio clínico que não demonstrou benefício do uso do medicamento em análise por intenção de tratar (20). Em análise por protocolo, houve diferença significativa nos dois desfechos primários favorecendo o uso do tafamidis. Entretanto, esses desfechos, apesar de importantes, não são críticos para a tomada de decisão clínica; baseando-se em mudanças absolutas de valores de escalas de sintomas neurológicos e qualidade de vida. Desfechos secundários também favoreceram o tafamidis. O medicamento foi seguro e bem tolerado. A principal limitação deste estudo foi à perda de seguimento em mais de 20% da amostra, reduzindo seu poder estatístico. Existem ainda estudos abertos não-controlados (séries de casos) que sugerem benefício com o uso do medicamento.

De acordo com a diretriz europeia, o uso do tafamidis estaria indicado como tratamento prévio ao transplante hepático (10). Esse papel fica ainda mais claro quando se avalia o principal ensaio clínico do medicamento, que apresentou perda significativa justamente devido ao fato de que os pacientes foram submetidos ao transplante. Considerando essa situação, questiona-se a falta de comparação de eficácia entre as duas terapêuticas.

Outro ponto crítico que é que o tafamidis está indicado apenas para a fase I (inicial) da doença, não tendo indicação nas outras fases. Entretanto, de acordo com a evidência apresentada, o diagnóstico da condição em regiões não-endêmicas, como o Brasil, não é finalizado até que a doença tenha evoluído para acometimento motor e sensorial de todos os membros (5), o que configura o estágio II da doença, momento em que o medicamento não apresenta mais indicação. Desta maneira, a população beneficiada pelo medicamento estaria restrita apenas a uma pequena parcela de pacientes com sintomas clínicos e familiar já diagnosticados com a condição, quando então seria possível o diagnóstico na fase I.

A análise econômica apresenta diversos pontos que questionam a validade interna do modelo. Considerando essas limitações, o uso de tafamidis resultou em ganhos significativos em qualidade de vida (QALY de 6,48 para 9,01, incremento de 2,54) e em anos de vida (de 10,05 para 13,28, incremento de 3,24). O custo total do horizonte temporal avaliado com o tratamento sintomático atual ficou estimado em R\$ 12.862,58 e com o uso de tafamidis foi para R\$ 2.484.334,79, representando incremento de R\$ 2.471.472,21. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 974.617,22 por QALY ganho e o custo por anos de vida ganho



foi de R\$ 763.609,83. O impacto orçamentário, que também apresentou importantes limitações metodológicas, foi estimado em R\$ 397,5 milhões em cinco anos.

4. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2017, recomendou a incorporação no SUS do medicamento tafamidis meglumina (Vyndaquel®) para o tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático.

5. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 36/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina” foi realizada entre os dias 04 e 23 de agosto de 2017. Foram recebidas 834 contribuições, sendo 70 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 764 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.



Foi realizada análise quantitativa das variáveis categóricas, sobre as características dos participantes, através das frequências absolutas (n) e percentuais (%) e análise qualitativa das perguntas abertas considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e extração de ideias centrais, c) categorização das expressões-chave de acordo com seus significados e d) discussão acerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das expressões-chave. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da CONITEC (conitec.gov.br).

5.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 764 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação. Foram excluídas 2 contribuições (0,26%) por serem relacionadas a outros medicamentos. Das remanescentes, 762 (100%) foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Não houve contribuições contrárias (Tabela 1).

TABELA 1 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 36/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	758 (99,47%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	4 (0,53%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	0
Discordo totalmente da recomendação preliminar	0
Total	762

Perfil dos participantes

Apenas uma contribuição foi de pessoa jurídica (associação de pacientes) e as demais de pessoas físicas. A maioria das contribuições vieram de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, seguidas por interessados no tema. A maioria dos participantes foi da região sudeste, seguida da região nordeste. A tabela 3 apresenta os resultados com mais detalhes.



Tabela 2 - Características dos participantes da consulta pública nº 36/2017 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Tipo de contribuição	
Pessoa física	761 (99,87)
Paciente	75 (9,85)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	392 (51,5)
Profissional de saúde	84 (11)
Interessado no tema	210 (27,6)
Pessoa jurídica	1 (0,13%)
Sexo	
Feminino	505 (66%)
Masculino	256 (34%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	17 (2%)
Branco	608 (80%)
Indígena	3 (0,4%)
Pardo	120 (16%)
Preto	13 (2%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	32 (4%)
18 a 24 anos	34 (4%)
25 a 39 anos	349 (46%)
40 a 59 anos	273 (36%)
60 anos ou mais	73 (10%)
Regiões brasileiras	
Norte	6 (1%)
Nordeste	100 (13%)
Sul	71 (9%)
Sudeste	531 (70%)
Centro-oeste	54 (7%)

Opinião

Foram recebidas 762 contribuições sobre opinião em relação à tecnologia avaliada, todas favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Em síntese, relataram que o



medicamento é essencial para evitar a progressão e manter a vida dos pacientes, observação não sustentada pela literatura científica atual.

“Como portadora do PAF sei que, por enquanto, é a única medicação capaz de impedir o progresso da doença.”

“Trata-se de uma doença fatal e sem tratamento. Tal medicamento garantiria uma nova vida.”

“Sendo um medicamento muito caro e necessário para manter a vida. É justo que o governo disponibilize o no sus.”

Experiência profissional

Foram identificadas 23 contribuições sobre experiências profissionais favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Essencialmente, a maioria delas ressalta que o medicamento é o único capaz de alterar o curso da doença, observação não sustentada pela literatura científica atual.

“A introdução do medicamento na rede pública será um grande avanço no prognóstico de pacientes acometidos pela doença, evitando assim quadros dependência completa e aumento nos gastos com cuidados e transplantes de fígado.”

“Tenho experiência de mais de 10 anos com a pesquisa clínica com o tafamidis e com o uso continuado, conhecendo bem sua ação e indicação, acho fundamental que seja incorporado com medicação de primeira linha para o estágio 1 da doença.”

“O tafamidis aumenta a sobrevida e reduz a progressão neurológica de forma comparável ao transplante hepático, sem os risco da mortalidade atribuída ao procedimento e com excelente perfil de tolerabilidade”

Experiência pessoal

Foram recebidas 47 contribuições com experiência pessoal, todas favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Fundamentalmente, relataram melhora do quadro e não progressão da doença.



“A doença não mais evoluiu”

“Durante os 2 anos de uso do medicamento, além de não perceber evolução da doença tive recuperação do peso que eu havia perdido e a intensidade das dores neuropáticas diminuiu drasticamente.”

5.2. Contribuições técnico-científicas

Das 70 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, uma foi excluída por abordar um tema diferente. Das remanescentes, 1 (1,5%) foi contrária à recomendação inicial da CONITEC e 68 (98,5%) foram favoráveis (Tabela 1).

Tabela 3 - Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC dos participantes da consulta pública nº 36/2017 por meio do formulário técnico científico.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	68 (98.5%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	0
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	0
Discordo totalmente da recomendação preliminar	1 (1,5%)
Total	69

Perfil dos participantes

TABELA 4 - Características dos participantes da consulta pública nº 36/2017 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Tipo de contribuição	
Pessoa física	66
Paciente	3 (4,5%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9 (14%)
Profissional de saúde	45 (68%)
Interessado no tema	9 (14%)
Pessoa jurídica	3 (4,5%)
Sexo	
Feminino	40 (60%)
Masculino	27 (40%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (1%)
Branco	55 (82%)
Indígena	1 (1%)
Pardo	7 (10%)
Preto	3 (4%)



Faixa etária	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	1 (1%)
25 a 39 anos	29 (43%)
40 a 59 anos	34 (51%)
60 anos ou mais	3 (4%)
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	12 (17%)
Sul	2 (3%)
Sudeste	53 (76%)
Centro-oeste	3 (4%)

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 69 alusivas às evidências clínicas sobre o tema deste relatório. No entanto, somente foram consideradas 27 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. As contribuições favoráveis se basearam nas evidências já apresentadas neste relatório.

“Atualmente sobram evidências científicas referentes ao benefício do uso do Tafamidis nas formas iniciais e oligossintomáticas da PAF tipo 1/polineuropatia amiloidótica familiar ligada à transtirretina.”

A única contribuição totalmente contrária à recomendação preliminar desse relatório, feita por um profissional de saúde, especialista em doenças neurogenéticas e membro do grupo de trabalho do PCDT em PAF, apresentou contradições existentes no relatório com as seguintes argumentações:

1- Afirma que as recomendações do parecer técnico e da Plenária parecem contraditórias do ponto de vista técnico-científico;

2- Ressalta que no relatório técnico é dito que não há benefício em escalas clínicas e de qualidade de vida na análise de intenção de tratar e já no documento para a sociedade, que serve de instrumento para subsidiar as contribuições da consulta pública, é dito que há potencial benefício do tratamento no que se refere ao comprometimento neurológico e à qualidade de vida;

“As recomendações do parecer técnico da CONITEC e da Plenária parecem contraditórias do ponto de vista lógico e técnico-científico. No relatório



técnico (...) é dito que não há benefício em escalas clínicas e de qualidade de vida na análise por intenção de tratar no único estudo encontrado de maior relevância com o uso do tafamidis para a PAF. Já no documento para a sociedade é dito que há potencial benefício do tratamento no que se refere ao comprometimento neurológico e à qualidade de vida dos pacientes, conteúdo bem distinto do informado no parecer técnico. ...”

3- Também apresenta opinião contrária ao relatório na parte em que este afirma que não há opções terapêuticas disponíveis para a condição.

”Além disso, na argumentação para a incorporação do medicamento junto à recomendação da Plenária é dito que não há opções terapêuticas para a condição (sendo este um dos motivos para incorporação) e na parte logo acima é dito que no documento apresentado o benefício comparativo do tafamidis em relação a outras opções terapêuticas não foi avaliado nos estudos disponíveis. Ou seja, há opções terapêuticas, mas que não foram consideradas e nem avaliadas para a tomada de decisão.”

4- Apresenta o diflunisal como uma opção terapêutica com eficácia comprovada nos estudos de ensaio clínico e que apesar da ausência de estudos com comparação direta entre tafamidis e diflunisal na literatura, tendo como referência os estudos publicados, conclui-se que ambos apresentam evidência de eficácia, e que a evidência do diflunisal é mais robusta metodologicamente.

”Como especialista em doenças neurogenéticas e membro do grupo de trabalho do PCDT em PAF tive a oportunidade de revisar a evidência de alternativas farmacológicas no tratamento desta condição, e entre elas destaco o uso de diflunisal. No principal ensaio clínico que avaliou a eficácia do diflunisal os resultados foram positivos, e, diferentemente dos estudos com tafamidis, os resultados positivos foram encontrados para o desfecho primário do estudo. Cabe salientar que neste estudo foram incluídos pacientes em todas as fases da doença e com diferentes mutações no TTR, ou seja, tem uma validade externa maior do que o estudo com Tafamidis (Berk JL, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Dec 25;310(24):2658-67). ”

”Não há estudos com comparação direta entre tafamidis e diflunisal na literatura; entretanto ao revisar a literatura a conclusão mínima que se pode chegar é de que ambos apresentam evidência de eficácia, e que a evidência



do diflunisal é mais robusta metodologicamente. O diflunisal é um medicamento anti-inflamatório não esteroide, derivado do AAS e que não tem interesse comercial específico (é um medicamento antigo). Este medicamento tem registro (ativo ou inativo?) junto a ANVISA Nº DCB 03005, Nº Registro CAS 22492-42-4 como anti-inflamatório e é comercializado em outros países. Ou seja, é um medicamento sem interesses comerciais e que já foi comercializado no país e liberado para uso por sua agência regulatória.”

Avaliação Econômica

Houve 7 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica; 6 favoráveis e uma contrária à recomendação. Abaixo, um exemplo de contribuição favorável:

“O custo do tratamento é muito inferior ao de se fazer transplante hepático em todos os casos, além da indisponibilidade de órgãos para doação, que impediria o tratamento cirúrgico. A incorporação do medicamento é a única saída para proporcionar a esses pacientes um tratamento que lhes traga a perspectiva de retardar a evolução da doença, que tem consequências devastadoras.”

A única contribuição totalmente contrária à recomendação preliminar desse relatório, feita por um profissional de saúde especialista em doenças neurogenéticas e membro do grupo de trabalho do PCDT em PAF, argumentou que há opções terapêuticas disponíveis potencialmente mais custo-efetivas e que não foram adequadamente avaliadas no relatório. Cita o exemplo do diflunisal, um medicamento sem patente que apresenta um ensaio clínico bem conduzido que mostrou benefício para a condição na análise de intenção de tratar. Além disso, o custo de um mês de tratamento com diflunisal 500mg 2x ao dia é de 39 dólares.

“Como especialista em doenças neurogenéticas e membro do grupo de trabalho do PCDT em PAF tive a oportunidade de revisar a evidência de alternativas farmacológicas no tratamento desta condição, e entre elas destaco o uso de diflunisal. No principal ensaio clínico que avaliou a eficácia do diflunisal os resultados foram positivos, e, diferentemente dos estudos com tafamidis, os resultados positivos foram encontrados para o desfecho primário do estudo. Cabe salientar que neste estudo foram incluídos pacientes em todas as fases da doença e com diferentes mutações no TTR,



ou seja, tem uma validade externa maior do que o estudo com Tafamidis (Berk JL, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Dec 25;310(24):2658-67)."

"O diflunisal é um medicamento sem interesses comerciais e que já foi comercializado no país e liberado para uso por sua agência regulatória. Consultei sites no EUA, e o custo de 1 mês de tratamento com diflunisal 500mg 2x ao dia é de 39 dólares (<https://www.goodrx.com/dolobid>)."

"Considerando todo o contexto nacional, de restrição de gastos e investimentos em saúde; é no mínimo um contrassenso a aprovação e recomendação de um tratamento de altíssimo custo, quando há opções terapêuticas eficazes de custo marcadamente menor como o diflunisal. Entretanto, a incorporação do tafamidis, como segunda linha, em casos de eventos adversos que motivem a retirada do fármaco de menor custo, aí sim poderia ser considerada. Além disso, cabe salientar que a falta de um registro ativo (se for o caso) de um medicamento antigo (já sem patente) não deveria de forma alguma favorecer a implementação de uma tecnologia de custo marcadamente maior apenas por ser um fármaco novo e, portanto, com interesses comerciais."

Análise de Impacto Orçamentário

A única contribuição totalmente contrária à recomendação preliminar desse relatório, feita por um especialista em doenças neurogenéticas e membro do grupo de trabalho do PCDT em PAF, apresentou uma análise de impacto orçamentário com o diflunisal, opção terapêutica considerada mais custo-efetiva. Revisando os custos apresentados com o tafamidis (R\$17.078,09), o custo por mês com o diflunisal considerando valor de 160 reais seria 106x inferior ao do Tafamidis. Ou seja, o impacto orçamentário anual de R\$18.940.475,15 em 2018 cairia para R\$178.683,72 reais, para atender a mesma população.

"Ou seja, revisando os custos apresentados com o tafamidis (R\$17.078,09), o custo por mês com o diflunisal considerando valor de 160 reais seria 106x inferior ao do Tafamidis. Ou seja, o impacto orçamentário anual de R\$18.940.475,15 em 2018 cairia para R\$178.683,72 reais, para atender a mesma população."



5.3. Avaliação global das contribuições

Na 61ª reunião ordinária, após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, apesar da maioria dessas contribuições expressar concordância com a recomendação preliminar da CONITEC, houve uma contribuição por meio do formulário técnico-científico que discordou totalmente com a recomendação e que dentre seus argumentos, apresentou o diflunisal como uma opção terapêutica com eficácia comprovada na literatura científica, potencialmente mais custo-efetiva e que, apesar da ausência de estudos com comparação direta entre tafamidis e diflunisal na literatura, tendo como referência os estudos publicados, ambos apresentavam evidência de eficácia, sendo a evidência do diflunisal até mais robusta metodologicamente. Os membros do plenário consideraram contundente a necessidade de reavaliar o tema frente à argumentação da contribuição contrária. Levantou-se a necessidade de retomar a análise das evidências, incluindo-se a nova referência apontada pela contribuição técnico-científica e retomar a discussão do tema para deliberação final após o levantamento de novas informações.

Assim, na 62ª reunião ordinária, foram apresentadas as informações solicitadas pelo Plenário. O estudo de Berk e colaboradores (2013) – no qual a contribuição técnico-científica contrária à recomendação de incorporação do tafamidis se baseou foi apresentado ao Plenário. Além disso, esclareceu-se que o diflunisal não possui registro sanitário no Brasil para nenhuma indicação terapêutica, assim como não é registrado no FDA e nem na EMA para a PAF-TTR. Após apreciação das novas informações apresentadas, o plenário da CONITEC manteve sua recomendação inicial.

6. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 07 de dezembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 320/2017.



7. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 2, de 18 de JANEIRO de 2018.

Torna pública a decisão de incorporar o tafamidis meglumina para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o tafamidis meglumina para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO FIREMAN

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Publicada no **Diário Oficial da União (DOU)** nº 13, de 18 de janeiro de 2018, pág. 56.



8. REFERÊNCIAS

- 1 Adams, D.; Suhr, O.B.; et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Current Opinion in Neurology**, v. 29 Suppl 1, p. S14-26, 2016.
- 2 Koike, H.; Tanaka, F.; et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 83, n. 2, p. 152–158, 2012.
- 3 Cruz, M.W. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. **Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis**, v. 19 Suppl 1, p. 65–67, 2012.
- 4 Planté-Bordeneuve, V.; Said, G. Familial amyloid polyneuropathy. **The Lancet. Neurology**, v. 10, n. 12, p. 1086–1097, 2011.
- 5 Plante-Bordeneuve, V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 6, p. 1227–1233, 2014.
- 6 Falk, R.H.; Dubrey, S.W. Amyloid heart disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 52, n. 4, p. 347–361, 2010.
- 7 Parman, Y.; Adams, D.; et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. **Current Opinion in Neurology**, v. 29 Suppl 1, p. S3–S13, 2016.
- 8 Coutinho, P.M.; Lázaro da Silva, A.; et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. 1980.
- 9 Benson, M.D.; Kincaid, J.C. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 36, n. 4, p. 411–423, 2007.
- 10 Adams, D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 6, n. 2, p. 129–139, 2013.
- 11 Ando, Y.; Coelho, T.; et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, p. 31, 2013.



- 12 Benson, M.D. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. **Muscle & Nerve**, v. 47, n. 2, p. 157–162, 2013.
 - 13 Yamashita, T.; Ando, Y.; et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. **Neurology**, v. 78, n. 9, p. 637–643, 2012.
 - 14 Ihse, E.; Suhr, O.B.; et al. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. **Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)**, v. 89, n. 2, p. 171–180, 2011.
 - 15 BRASIL. Ministério da Saúde Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras: relatório de recomendação. p. 33, 2014.
 - 16 Pfizer Laboratórios Ltda Bula do medicamento Vyndaqel, tafamidis meglumina, Cápsula Mole 20 mg. 2016.
- Brasil. Ministério do Desenvolvimento, I. e C.E.I.N. da P.I. (2017). No Title. *Consulta à Base de Dados do INPI*.
- 18 Pfizer Laboratórios Ltda Documento Principal de solicitação de incorporação do medicamento tafamidis meglumina. 2017.
 - 19 Ando, Y.; Sekijima, Y.; et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 362, p. 266–271, 2016.
 - 20 Coelho, T.; Maia, L.F.; et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. **Neurology**, v. 79, n. 8, p. 785–792, 2012.
 - 21 Vinik, E.J.; Vinik, A.I.; et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Journal of the peripheral nervous system: JPNS**, v. 19, n. 2, p. 104–114, 2014.
 - 22 Coelho, T.; Vinik, A.; et al. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 55, n. 3, p. 323–332, 2017.
 - 23 Waddington Cruz, M.; Amass, L.; et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. **Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis**, v. 23, n. 3, p.



178–183, 2016.

24 Merlini, G.; Planté-Bordeneuve, V.; et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 6, n. 6, p. 1011–1020, 2013.

25 Lozeron, P.; Théaudin, M.; et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **European Journal of Neurology**, v. 20, n. 12, p. 1539–1545, 2013.

26 Coelho, T., Silva, A., et al. Familial amyloid polyneuropathy treatment with tafamidis – evaluation of one year treatment at Porto, Portugal. In: Indianapolis, IN, USA: 2014,

27 Cortese, A.; Vita, G.; et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. **Journal of Neurology**, v. 263, n. 5, p. 916–924, 2016.

28 Coelho, T.; Maia, L.F.; et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 11, p. 2802–2814, 2013.

29 Siebert, U.; Alagoz, O.; et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. **Value in Health**, v. 15, n. 6, p. 812–820, 2012.

30 Berk, J. L. et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 310, n. 24, p. 2658-2667, 2013.