

Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise crítica

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patologia da amiloidose associada à transtirretina.....	13
Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0.....	22
Figura 3. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase II seguindo os critérios do ROBINS-I.....	23
Figura 4. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante.	32
Figura 5. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.....	36
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.	37
Figura 7. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	65
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos clínicos apresentado pelo demandante.....	68
Figura 9. Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática do demandante.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica do relatório para avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia.	29
Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) em horizonte temporal de 25 anos (lifetime), por paciente na perspectiva do SUS, apresentado pelo demandante.....	35
Tabela 3. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística.	36
Tabela 4. Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2020 a 2024.....	38
Tabela 5. Estimativa da população com CM-TTR elegível ao tratamento com tafamidis meglumina.....	38
Tabela 6. População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.....	39
Tabela 7. Impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.	40
Tabela 8. População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.	41
Tabela 9. Impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR classe NYHA II, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.	41
Tabela 10. População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos em horizonte temporal de cinco anos.	41



Tabela 11. Impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR classe NYHA II, na perspectiva do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos em horizonte temporal de cinco anos.	42
Tabela 12. Termos utilizados nas estratégias de busca, do demandante, em cada uma das bases de dados pesquisadas.	67
Tabela 13. Estratégias de busca, do demandante, empregadas nas respectivas bases de dados para seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.	67
Tabela 14. Estudos incluídos para análise, pelo demandante.	68
Tabela 15. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, apresentado pelo demandante.	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Quadro de classificação de acordo com o sistema NYHA	14
Quadro 2. Ficha técnica da tecnologia.	16
Quadro 3. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.	17
Quadro 4. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.	18
Quadro 5. Questão estruturada no formato PICO formulada pela Secretaria-Executiva da Conitec.	21
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.	21
Quadro 7. Qualidade das evidências (GRADE).	24
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	31
Quadro 9. Incidência mensal de eventos adversos conforme o estudo ATTR-ACT (14), considerados pelo demandante.	33
Quadro 10. Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da CM-TTR, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (14).	33
Quadro 11. Incidência e tempo médio de internação para pacientes com CM-TTR de acordo com comparador, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (14)	33
Quadro 12. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante.	34
Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos.	45
Quadro 14. Estratégias de busca empregadas nas bases de dados para seleção de estudos.	65
Quadro 15. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos.	66



LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE QUADROS.....	6
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.1.1 Classificação NYHA (New York Heart Association).....	14
4.2 Tratamento recomendado	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
5.1. Preço proposto para a tecnologia.....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante	18
6.2. Avaliação crítica das evidências	20
6.3. Evidência clínica	21
6.3.1 Qualidade metodológica dos estudos	22
6.3.2 Qualidade da evidência.....	23
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1. Avaliação econômica	31
7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos	31
7.1.2 Custos.....	34
7.1.3 Resultados.....	35
7.1.4 Limitações da avaliação econômica.....	37
7.2. Análise de impacto orçamentário.....	37
7.2.1 População elegível	38
7.2.2 Custos de tratamento	40
7.2.3 Resultados.....	40
7.2.4 Limitações da análise de impacto orçamentário	42
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	42
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	48
12. CONSULTA PÚBLICA.....	48
12.1 Contribuições técnico-científicas.....	49
12.2 Contribuições de experiência ou opinião	56
12.3 Avaliação global das contribuições.....	59
13. RECOMENDAÇÃO FINAL	60
14. DECISÃO	60
15. REFERÊNCIAS	61
APÊNDICE 1	65
ANEXO 1.....	67
ANEXO 2.....	68
ANEXO 3.....	69

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 07/08/2020, pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina (Vyndaqel®) no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tafamidis meglumina (Vindaquel®)

Indicação: Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia de tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Demandante: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Contexto: A cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (TTR), ou CM-TTR, integra o grupo de doenças amiloides raras sistêmicas caracterizadas pela deposição extracelular de proteína amiloide, que resulta em falência progressiva de órgãos. A CM-TTR pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil) e em ambas a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, tecido valvar, as artérias e coronárias. Os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão. Na prática clínica, atualmente o tratamento envolve avaliação do paciente para transplante de fígado com ou sem associação de transplante cardíaco, cujo objetivo é prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais e reduzir o ritmo de progressão da doença.

Pergunta: Qual a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classe NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, na perspectiva do SUS?

Evidências científicas: Foram incluídos dois estudos, um randomizado de fase III e um estudo aberto de fase II. O estudo clínico de fase III comparou a eficácia e segurança de tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR (selvagem ou hereditária) em pacientes adultos com o placebo. O grupo de pacientes tratados com o medicamento mostrou superioridade na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento em relação ao grupo placebo. Também foi observada redução do número de hospitalizações em pacientes com classe funcional NYHA I ou II e redução do declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos) e da qualidade de vida no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis, quando comparado com placebo. O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi semelhante ao placebo, com menor taxa de descontinuação. O estudo de fase II reportou na semana seis de tratamento, que tafamidis meglumina estabilizou efetivamente a TTR em 96,8% (30/31) dos pacientes com a forma selvagem de CM-TTR. Um único paciente que não obteve estabilização não sofreu problemas de segurança, permanecendo sem alcançar estabilização até o final do estudo. Todos os pacientes (n = 31) experimentaram um ou mais evento adverso (EA) durante o estudo, os mais frequentes foram sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca, como dispneia, agravamento da insuficiência cardíaca e edema.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade foi apresentada na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov para acompanhar os pacientes com CM-TTR nas classes funcionais II ou III, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde. De acordo com o resultado apresentado, tafamidis meglumina resultou em ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG) a partir de custo incremental de R\$ 931.918,37 e R\$ 760.018,87, respectivamente, por paciente, em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise do impacto orçamentário (AIO) da ampliação de uso do tafamidis meglumina no SUS, foi realizada num horizonte de 5 anos. Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da CM-TTR no mundo e no Brasil, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada pelo método epidemiológico, empregando-se dados da literatura a partir da estimativa populacional. Como resultados da análise, uma ampliação de uso do tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR resultou em um impacto orçamentário de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano e, em um horizonte de temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 1,46 bilhão.

Experiência internacional: A agência de avaliação de tecnologias inglesa NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) não recomenda o uso de tafamidis meglumina para tratamento de CM-TTR de tipo selvagem ou hereditária em adultos. Já as agências do Canadá, o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e a australiana TGA (*Therapeutic Goods Administration*) recomendaram o uso, no primeiro semestre de 2020, de tafamidis meglumina

para o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, selvagem ou hereditária. Na Escócia, o SMC (*Scottish Medicines Consortium*) não recomenda o uso do medicamento para nenhuma indicação, visto que não houve solicitação de avaliação para esta tecnologia.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos. O acoramidis é um estabilizador de transtirretina para o potencial tratamento oral de cardiomiopatia amiloide e polineuropatia associadas à transtirretina. Já os medicamentos eplonterreno, patisirana e vutrisirana são silenciadores gênicos, que agem inibindo o gene TTR consequentemente inibindo a transtirretina e a deposição de proteína amiloide.

Considerações: As evidências analisadas de acordo com a ferramenta GRADE foram identificadas de qualidade baixa a alta. Quanto aos desfechos, no ECR os pacientes tratados com o tafamidis mostraram superioridade na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento em relação ao grupo placebo, além de redução do declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida, em comparação com o placebo. Houve ainda, no estudo aberto, estabilização efetiva da TTR em pacientes tratados com a forma selvagem de CM-TTR, no entanto, todos os pacientes experimentaram um ou mais EA como episódios de insuficiência cardíaca, como dispneia, agravamento da insuficiência cardíaca e edema. O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi semelhante ao placebo. Na avaliação econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE). O tratamento com tafamidis resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custo incremental de, respectivamente, R\$ 931.918,37 e R\$ 760.018,87, por paciente por benefício ganho, em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos. Já a AIO foi estimada em um cenário base e dois alternativos, em um horizonte temporal de 5 anos. O cenário base representou um impacto orçamentário de R\$ 31.449.136 no primeiro ano e um acumulado de R\$ 1,46 bilhão em cinco anos. Como não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência da insuficiência cardíaca no Brasil, ou no mundo, portanto, as estimativas adotadas podem ter subestimado o impacto orçamentário.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade. Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, o preço proposto para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante é muito elevado e não é justificado pelas evidências científicas apresentadas, pouco robustas, pois, ainda que a evidência tenha sido avaliada de boa qualidade, baixo risco de viés e alta certeza de evidência para o desfecho primário clinicamente importante, esta possui limitação amostral e imprecisões significativas a ser consideradas para recomendar uma decisão. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 70/2021 foi realizada entre os dias 05/01/2021 a 25/01/2021. Foram recebidas 361 contribuições, sendo 58 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 303 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições foram majoritariamente discordantes da recomendação preliminar da Conitec, não favorável à incorporação do tafamidis meglumina pra CM-TTR. As argumentações nestas contribuições destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema e reitera que o medicamento se trata de única opção terapêutica disponível. O fabricante do medicamento, e demandante do processo de incorporação, enviou documento técnico com contribuição acerca do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), sobre a seção de Recomendações de outras agências de ATS e objeções acerca das evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. Coube à SE da Conitec retificar a seção de MHT, no que diz respeito ao registro do medicamento patisirana. No entanto, não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise das evidências científicas e econômicas apresentadas no relatório preliminar de recomendação.

Recomendação final: Os membros do plenário presentes na 95ª reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de março de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, tafamidis meglumina para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade. Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 595/2021.



Decisão: Não incorporar o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade, do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 09, publicada no Diário Oficial da União nº 53, seção 1, página 84, em 19 de março de 2021.

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Amiloidoses são um grupo de doenças raras sistêmicas caracterizadas pela deposição extracelular de proteína amiloide, que resulta em falência progressiva de órgãos (**Figura 1**) (1,2). Três mecanismos podem operar de forma independente ou em combinação na doença: propensão intrínseca da proteína precursora ao desdobramento incorreto, que se torna evidente com o envelhecimento (transtirretina de tipo selvagem) ou com níveis séricos elevados (proteína amiloide A sérica e cadeias leves livres de imunoglobulina); mutação adquirida hereditária (transtirretina); e remodelação proteolítica da proteína precursora (proteína precursora β -amilóide). A interação com a matriz extracelular também pode estar relacionada à deposição de proteína amiloide em alguns órgãos ou tecidos (2,3).

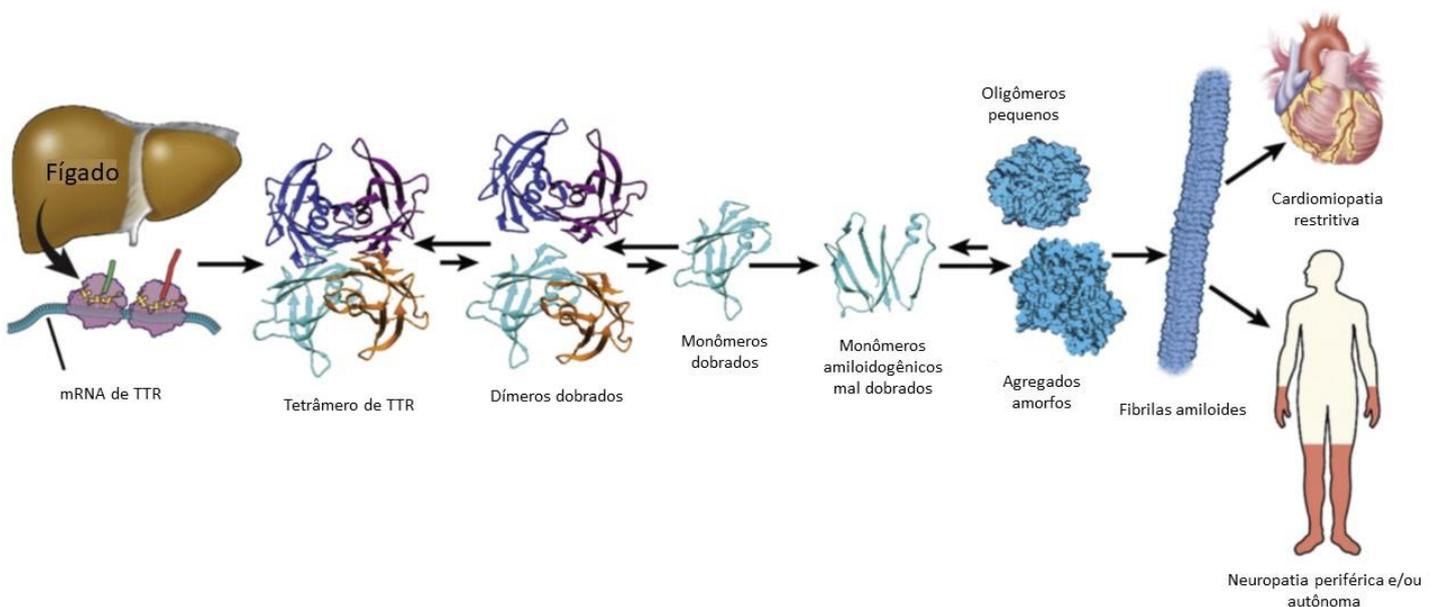


Figura 1. Patologia da amiloidose associada à transtirretina

Fonte: Adaptado de Ruberg et al, 2019 (4).

Até o momento, 36 proteínas diferentes foram identificadas como amiloidogênicas, sendo que pelo menos 17 delas podem causar a doença sistêmica (5), tal como a transtirretina (TTR), uma proteína de transporte de plasma para tiroxina e vitamina A, produzida predominantemente pelo fígado. Mutações que desestabilizam a TTR resultam em amiloidose associada à TTR, a forma mais comum de amiloidose hereditária (familiar). Essa doença pode resultar em neuropatia autonômica sensorial e motora axonal progressiva (polineuropatia amiloide familiar; TTR-FAP, FAP ou PN-TTR) ou uma cardiomiopatia infiltrativa (cardiomiopatia amiloide familiar) (6). Mais de 120 variações, incluindo polimorfismos e mutações, no gene da TTR foram descritas, sendo a Val30Met a mutação mais comum, cuja idade de início geralmente ocorre aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante (7,8). Já dentro do espectro de possibilidades de combinações

de lesões sistêmicas, a mutação Ile122Val leva a um início mais tardio, em torno dos 50 anos, com cardiopatia predominante (9,10).

A cardiomiopatia amiloide associada à TTR, ou CM-TTR, pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil) (5). Em ambas as formas da doença a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, tecido valvar, as artérias e coronárias (11). Os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão (1).

A CM-TTR selvagem é o tipo mais comum, correspondendo a 90% dos casos, e encontrada predominantemente em homens, com uma proporção homem:mulher entre 25:1 e 50:1, todos maiores de 70 anos (12–14). A forma hereditária da doença não mostra predileção por sexo e é herdada como traço autossômico dominante com penetrância variável, ocorrendo em pessoas entre 50 e 60 anos de idade (15).

4.1.1 Classificação NYHA (New York Heart Association)

A classificação NYHA é a mais usada na classificação dos sintomas de pacientes com insuficiência cardíaca (**Quadro 1**). Esse sistema fornece uma avaliação rápida do estudo funcional durante o esforço físico e está bem estabelecido como ferramenta prognóstica nos ensaios clínicos, no entanto, essa ferramenta é subjetiva e pouco reprodutível pois o conceito de atividade física cotidiana varia de acordo com a idade, o gênero e os hábitos do indivíduo (16).

Quadro 1. Quadro de classificação de acordo com o sistema NYHA

Classificação da <i>New York Heart Association</i>		Limitação
NYHA I	Ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas	Nenhuma
NYHA II	Sintomas leves durante as atividades cotidianas	Leve
NYHA III	Sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços	Moderada
NYHA IV	Sintomas aos mínimos esforços ou em repouso	Grave

Fonte: Adaptação (16).

4.2 Tratamento recomendado

Na prática clínica, quando o diagnóstico de amiloidose associada à TTR é confirmado, o paciente é avaliado para transplante de fígado, pois sendo este o órgão fonte da proteína amiloidogênica mutada ou não, a remoção do órgão tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais e espera-se redução do ritmo de progressão da doença (17). No entanto, por não se tratar de uma medida curativa, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio 1) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas (18). Além disso, a indicação, realização e



acompanhamento pós-transplante hepático devem estar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente (19).

Todavia, essa abordagem nem sempre é bem-sucedida porque a amiloidose associada à transtirretina às vezes progride no coração mesmo após o transplante de fígado (CM-TTR), principalmente em casos de mutações diferentes de Val30met (20). Por esse motivo, pacientes com início tardio da doença (geralmente homens com cardiomiopatia) e mutações não Val30met são menos adequados para o transplante de fígado (21,22). A composição da fibrila amiloide também parece prever cardiomiopatia progressiva após o transplante de fígado (23). A sobrevivência de 10 anos dos pacientes com mutações TTR-Val30Met após o transplante de fígado é atualmente de cerca de 85% dos casos (24).

Com o advento dos medicamentos estabilizadores de TTR, o transplante de fígado para tratar CM-TTR diminuiu drasticamente. Para pacientes com CM-TTR avançado, tanto hereditário quanto selvagem, o transplante cardíaco combinado com o de fígado é uma opção apenas em alguns casos da forma variante hereditária (25). No entanto, o transplante cardíaco não é uma opção viável para a maioria dos pacientes devido à escassez de órgãos de doadores, à idade avançada da maioria dos indivíduos afetados, dentre outros fatores.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O tafamidis meglumina (**Quadro 2**) é um estabilizador seletivo de transtirretina (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 diminui a progressão da amiloidose de TTR e, por conseguinte, a cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária (26).

Quadro 2. Ficha técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tafamidis meglumina
Nome comercial	Vyndaqel®
Apresentação	Embalagem contendo 30 ou 120 cápsulas gelatinosas, de uso oral, com 20 mg de tafamidis meglumina, equivalente a 12,2 mg do ativo como ácido livre.
Posologia	80 mg de tafamidis meglumina (quatro cápsulas ao dia) uma vez ao dia, tomadas com ou sem alimentos.
Detentor do registro	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Fabricantes	<i>Embalagem:</i> Andersonbrecon INC. - Estados Unidos da América <i>Formulação e encapsulamento:</i> Catalent Pharma Solutions, L.L.C. - Estados Unidos da América
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária para reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares.
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia de tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis ou a qualquer outro componente da fórmula.
Precauções	<i>Portadores de Intolerância à frutose:</i> Tafamidis contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. <i>Mulheres com potencial de engravidar:</i> 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. <i>Gravidez:</i> Não existem dados sobre a utilização de tafamidis em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto, tafamidis não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. <i>Amamentação:</i> Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis no leite, assim, riscos para os recém-nascidos/lactentes não podem ser excluídos. Tafamidis não deve ser utilizado durante a amamentação. <i>Fertilidade:</i> Não houve evidência dos eventos adversos de tafamidis na fertilidade, no desempenho reprodutivo ou no comportamento de acasalamento em rato em qualquer nível de dose.
Eventos adversos	Os eventos adversos em geral são leves e bem tolerados, sendo os mais comuns: diarreia, dor abdominal e infecção urinária/infecção vaginal.

Fonte: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, bula de medicamento, Vindaqel® (tafamidis meglumina), 2019 (26).

5.1. Preço proposto para a tecnologia

O demandante propõe o preço de R\$ 547,89 para a apresentação de 20 mg de tafamidis meglumina, valor que corresponde ao preço praticado no contrato da última aquisição com a Pfizer, feita pelo Ministério da Saúde (Contrato nº146/2020)². Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e a média ponderada das compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde e inseridas no banco de preços em saúde (BPS) estão apresentados no quadro abaixo.

Quadro 3. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto			PMVG (ICMS 18%)†	Preço praticado em compras públicas††
	Preço por cápsula*	Custo diário/paciente**	Custo mensal/paciente***		
Tafamidis meglumina 20 mg	R\$ 547,89	R\$ 1.643,67	R\$ 49.310,10	R\$ 628,63	R\$ 548,16

* Sem os impostos (PIS/COFINS), visto que o medicamento será adquirido por importação direta do próprio MS.

** Considerando o preço correspondente a 3 cápsulas de 20mg por dia.

*** Assumindo um mês com 30 dias.

† Preço de uma cápsula gelatinosa. Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 23/11/2020. Acessado em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

†† Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses (preço de uma cápsula) conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 23/11/2020. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

² Contrato nº 146/2020, Processo nº 25000.054688/2020-21. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/09/Contratos-CGIES-CGLIS/CT146-2020.pdf>

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina (Vyndaquel®), para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se na **Quadro 4**, abaixo.

Quadro 4. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.

População	Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III
Intervenção (tecnologia)	Tafamidis meglumina
Comparação	Sem restrição de comparador
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais

Pergunta: Qual a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classe NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, na perspectiva do SUS?

O demandante definiu a população como pacientes acima dos 60 anos pelos seguintes motivos:

- O ensaio clínico denominado ATTR-ACT (27) incluiu pacientes com idade entre 18 e 90 anos de idade, com média de 75 anos (46 a 88 anos). Considerando que, segundo os dados do IBGE de 2018, a expectativa média de vida do brasileiro ao nascer é de 76,3 anos de idade (28), a idade de 60 anos como critério de inclusão ao tratamento com tafamidis é o mais adequado, neste contexto.
- O ensaio clínico ATTR-ACT incluiu pacientes nas classes NYHA I, II e III; contudo, após a avaliação de especialistas na área, entende-se que, no SUS, esses pacientes são diagnosticados mais tardiamente. Essa abordagem encontra respaldo na literatura, onde é sabido que a amiloidose cardíaca apresenta manifestações clínicas variadas, podendo ser subdiagnosticada, especialmente, nos estágios iniciais da doença (29).
- Pacientes na classe NYHA IV não foram incluídos nesta análise porque não fizeram parte do referido ensaio clínico.

Com base na pergunta PICO estruturada, buscas nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Gamino, 2019	Tafamidis Increases Serum TTR (Prealbumin) Levels in both ATTRh and ATTRwt Cardiac Amyloidosis.	Resumo de congresso - pôster
Gospodinova, 2017	Cardiomyopathy and peripheral polyneuropathy progression in patients with hereditary transthyretin-related amyloidosis associated with Glu89Gln mutation treated with tafamidis	Resumo de congresso - pôster
Cortese, 2014	Clinical and demographic aspects of ATTR amyloidosis: Genetic heterogeneity, prognostic markers and novel therapeutic approaches	PICO
Avsar, 2013	Transthyretin associated hereditary amyloidosis in a German cohort	PICO
Falk, 2011	Tafamidis Stabilizes Transthyretin and Improves Clinical Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Resumo de congresso - pôster
Silva, 2012	Follow-up of transthyretin amyloidosis patients with liver transplants or receiving tafamidis treatment as documented in THAOS: the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey	Resumo de congresso - pôster
Rapezzi, 2006	[The ATTR-ACT trial]	Editorial
Adams, 2020	Hereditary transthyretin amyloidosis: current treatment	Revisão narrativa
Cruz, 2019	Tafamidis for autonomic neuropathy in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis: a review	Revisão narrativa



ANEXO 1) foram realizadas até 16 de abril de 2020. Além disso, buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Não foram utilizados limites de idioma, temporais ou filtros de delineamento de estudo.

O demandante selecionou 3 referências, conforme fluxograma de seleção (**ANEXO 2**), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- ✓ Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises), ensaios clínicos e estudos observacionais;
- ✓ Envolvendo pacientes adultos com CM-TTR de tipo selvagem ou hereditária que utilizassem tafamidis meglumina;
- ✓ Sem restrição de comparadores;
- ✓ Para avaliação de desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, relatos ou séries de casos.

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi avaliada considerando os critérios da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés e a qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (**ANEXO 3**).

6.2. Avaliação crítica das evidências

A Secretaria-Executiva (SE) da Conitec realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequado o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, critérios de elegibilidade e bases de dados pesquisadas.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a SE considerou relevante a realização de nova busca por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO (**Quadro 5**) e a busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase, Lilacs, CRD e The Cochrane Library, entre 09/09/2020 e 25/09/2020.

A estratégia de busca, o fluxograma de seleção dos estudos e os artigos excluídos da busca com motivos encontram-se no **APÊNDICE 1**. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão para inclusão de um estudo na análise de evidências:

- ✓ Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises) e ensaios clínicos (randomizados ou não randomizados);

- ✓ Estudos envolvendo pacientes adultos com CM-TTR de tipo selvagem ou hereditária tratados com tafamidis meglumina;
- ✓ Sem restrição de comparadores;
- ✓ Para avaliação de desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida.

Quadro 5. Questão estruturada no formato PICO formulada pela Secretaria-Executiva da Conitec.

População	Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III
Intervenção (tecnologia)	Tafamidis meglumina
Comparação	Sem restrição de comparador
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e critérios de elegibilidade. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no

Quadro 6.

Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Maurer, 2015	X	
Maurer, 2018	X	
Sultan, 2017		Análise <i>post hoc</i> do estudo de fase II (Maurer, 2015)

Considerando a raridade da condição avaliada, foi adotada na pergunta estruturada PICO ensaios clínicos randomizados ou não, e no intuito de selecionar a melhor evidência disponível para esta análise crítica, foi excluído da avaliação crítica o estudo *post hoc* (30) do ensaio clínico de fase II (31). O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar a segurança e tolerabilidade do uso de tafamidis meglumina em pacientes com CM-TTR, já no estudo *post hoc* uma extrapolação da análise de sobrevivência foi conduzida, comparando os dados deste ensaio clínico de fase II a um estudo observacional prospectivo de história natural da doença, o que excede aos desfechos de interesse para análise deste relatório técnico.

6.3. Evidência clínica

Foi incluído nesta análise de evidências um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (27) e um ensaio clínico de fase II, não randomizado, de braço único de tratamento (31).

6.3.1 Qualidade metodológica dos estudos

Para a avaliação da qualidade do ensaio clínico randomizado de fase III foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias tool for randomized trials* (RoB 2) (32) e para o ensaio clínico de fase II foi utilizada a ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (33), ambas da Cochrane.

A avaliação do risco de viés do estudo de fase III (27) está resumida na **Figura 2**. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0. Para o processo que envolve a randomização e ocultação de alocação dos participantes de pesquisa, o risco de viés foi considerado baixo. Os domínios sobre *desvios das intervenções pretendidas* e *perda de dados de desfecho (missing data)* também foram identificados com baixo risco de viés para o desfecho primário, de maior relevância clínica. As limitações nesses domínios estão atreladas apenas aos desfechos secundários e foram identificadas por meio de consulta ao protocolo do estudo, que relata desfechos secundários incompletos para capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes, pois houve perdas de acompanhamento entre os grupos do estudo, não imputadas na análise de desfecho. E ainda, alguns desfechos secundários programados nesse protocolo não foram apresentados na publicação principal da pesquisa, dentre eles: percentual de pacientes com estabilização da TTR, concentração plasmática de oligômero TTR e troponina I, índice de massa corporal modificado e qualidade de vida avaliada pelo instrumento EQ5D-3L (*EuroQol-5 dimension-3 level*).

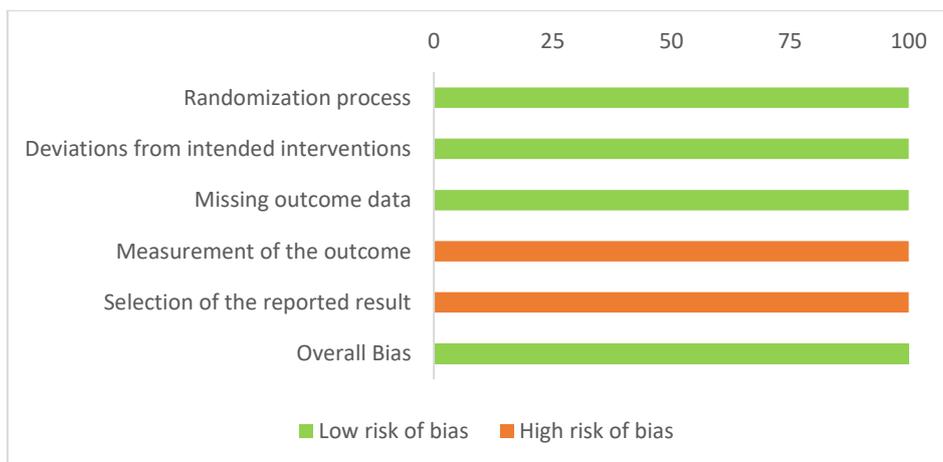


Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0

Legenda: Para avaliação dos domínios *medidas de desfecho (measurement of the outcome)* e *seleção do resultado reportado (selection of the reported result)*, a avaliação de qualidade indica alto risco de viés apenas para desfechos secundários, portanto, foi utilizada a cor laranja no gráfico. Assim, em uma avaliação global dos vieses do estudo (*overall bias*), de acordo com o desfecho primário, de maior importância clínica, pode-se concluir que o ECR avaliado possui baixo risco de viés global da evidência.

A avaliação do risco de viés do estudo de fase II (31) está resumida na **Figura 3** e indica um risco de viés alto. Os domínios considerados de baixo risco na avaliação foram *seleção de participantes*, *classificação das intervenções*, *desvio das intervenções pretendidas* e *dados perdidos (missing data)*. Para o domínio *confundimento*, não foi informado no protocolo de pesquisa quais métodos foram assumidos para controlar os fatores de confusão para variáveis individuais, não foi possível afirmar se no estudo foi assumido o pressuposto de que não há confusão na medida ou residual das

variáveis aferidas, portanto, foi considerado um risco de viés moderado para este domínio. O domínio *mensuração de desfechos* foi avaliado com sério risco de viés, pois os avaliadores do estudo não estavam cegados em relação à intervenção do grupo em estudo para a medida de desfechos pós início da pesquisa, no entanto, no *baseline* a estabilização de TTR foi mensurada por uma ferramenta validada sem interferência do viés de atrito. Para o domínio *seleção do resultado reportado*, a ferramenta indicou um risco de viés crítico, pois uma gama de desfechos secundários programados no protocolo do estudo não foram reportados no texto principal do estudo publicado, dentre eles, o *escore* avaliado pelos instrumentos *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*, *Short Form Health Survey (SF-36)* e alterações cardíacas como alterações na massa ventricular, fração de ejeção do ventrículo, dados coletados por *doppler*, anormalidades valvares, dentre outros. Enfim, a ferramenta ROBINS-I sugere um risco de viés crítico (ou alto) em uma avaliação global do estudo.

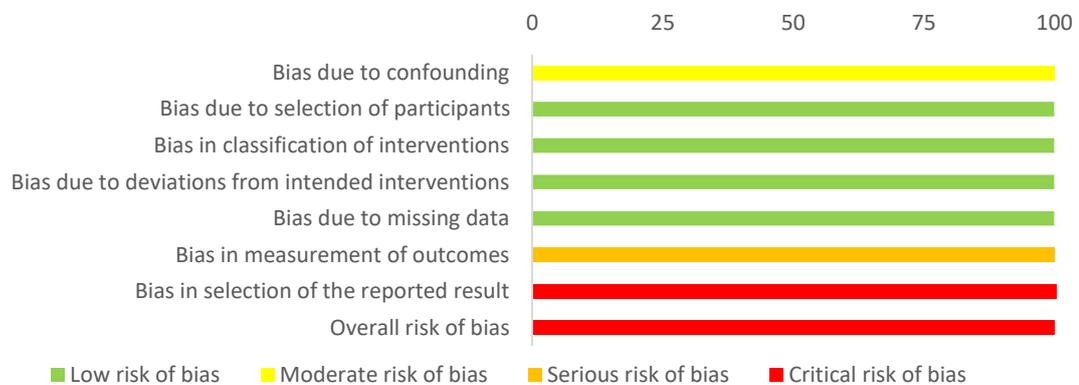


Figura 3. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase II seguindo os critérios do ROBINS-I

6.3.2 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (**Quadro 7**). O sumário dos resultados de cada estudo está descrito no tópico a seguir e na **Tabela 1**. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica do relatório para avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia.

Quadro 7. Qualidade das evidências (GRADE).

Avaliação da qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº de estudos Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tafamidis meglumina	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Desfechos primário combinado (mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações por causas cardiovasculares)											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	186/264 (70.5%)	101/177 (57.1%)	Razão de vitória 1.70 (1.26 para 2.29)	--	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Mortalidade por todas as causas											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	264	177 (42,9%)	HR 0.70 (0.51 para 0.96) [Mortalidade por todas as causas]	105 menos por 1.000 (de 180 menos para 13 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
Hospitalizações por causas cardiovasculares											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	138/264 (52.3%)	107/177 (60.5%)	RR 0.68 (0.56 para 0.81)	193 menos por 1.000 (de 266 menos para 115 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Capacidade funcional (teste de caminhada de 6 minutos [TC6M])											
1 ECR	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	155	70	--	MD 75.68 m mais alto (57.56 mais alto para 93.8 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
Qualidade de vida (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score [KCCQ])											
1 ECR	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	170	84	--	MD 13.65 mais alto (9.48 mais alto para 17.83 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
Incidência de eventos adversos											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	260/264 (98.5%)	175/177 (98.9%)	RR 0.99 (0.87 para 1.14)	10 menos por 1.000 (de 129 menos para 138 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
1 ECNR	grave ^d	não grave	não grave ^e	grave	nenhum	31/31	0	--	--	⊕⊕○○ BAIXA	Importante
Interrupção do tratamento devido a eventos adversos											
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	56/264 (21.2%)	51/177 (28.8%)	RR 0.78 (0.55 para 1.09)	63 menos por 1.000 (de 130 menos para 26 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante

DM: diferença entre médias; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Explicações: a. IC95% amplo. Benefício varia de uma redução de risco de morte de apenas 5% até 49%; b. Alto risco de viés por atrito (proporção de perdas diferente entre os grupos); c. Intervalo de confiança de 95% cruza o 1, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo; d. Estudo do tipo aberto, não randomizado, a baixa qualidade metodológica avaliada pela ferramenta ROBINS-I foi considerada; e. O estudo não tem grupo comparador.



Maurer et al, 2015 (31)

Estudo multicêntrico, aberto e de braço único, que avaliou a segurança do tratamento oral com tafamidis meglumina e seus efeitos sobre a estabilidade de TTR em pacientes com tipo selvagem ou com a mutação Ile122Val de CM-TTR. Variáveis de eficácia também foram analisadas de forma exploratória.

Os participantes da pesquisa receberam tafamidis meglumina 20 mg/dia ao longo de 12 meses concomitante ao tratamento padrão. Pacientes que alcançaram a estabilização da TTR na semana seis continuaram o tratamento com tafamidis meglumina por 12 meses. Como critérios de elegibilidade para os participantes considerou-se: indivíduos ≥ 40 anos de idade, portadores da mutação Ile122Val ou com o genótipo selvagem de CM-TTR verificado por meio da presença de depósito amiloide na biópsia de tecido cardíaco ou espessamento da parede ventricular esquerda maior que 12 mm (avaliado através da ecocardiografia) e presença de amiloide em tecidos não cardíacos detectados por meio de biópsia.

Os desfechos primários do estudo foram: estabilização de TTR após 6 semanas de tratamento com tafamidis e segurança (eventos adversos [EAs] sérios). Este último, foi revisado bimensalmente por um comitê de monitoramento independente. Já o desfecho secundário incluiu a avaliação da estabilização de TTR após seis e 12 meses de tratamento. A incidência de mortes e hospitalizações também foram avaliadas individualmente e em conjunto. Além disso, uma análise exploratória adicional de desfechos de eficácia incluiu: avaliação do *status* funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca (por meio da classificação NYHA), dos biomarcadores cardíacos (troponina I, troponina T e NT-proBNP [fragmento n-terminal do peptídeo natriurético tipo B]), do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e a da qualidade de vida relacionada à saúde (por meio do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* [KCCQ] (34) e do SF-36 (35)).

Ao todo foram incluídos 35 pacientes (Ile122Val/forma hereditária $n = 4$ e selvagem $n = 31$), entre os pacientes com a forma selvagem, três descontinuaram o estudo no 12^o mês e a maioria reportou sintomas de insuficiência cardíaca leve a moderada no *baseline* (96,8% NYHA classe I ou II). Os motivos para descontinuação da pesquisa foram: um paciente saiu do estudo para se submeter a tratamento para glioblastoma multiforme e os outros dois morreram (um por amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina [AL] e outro por acidente vascular cerebral hemorrágico). Durante o estudo, um quarto paciente, inicialmente diagnosticado com CM-TTR tipo selvagem, descontinuou a pesquisa depois de receber diagnóstico de AL.

Na semana seis de tratamento, tafamidis meglumina estabilizou efetivamente a TTR em 96,8% (30/31) dos pacientes com a forma selvagem de CM-TTR. O único paciente que não obteve estabilização não sofreu problemas de segurança, permanecendo sem alcançar estabilização até o final do estudo. O curso clínico desse paciente foi similar ao da população global. No mês 6 e 12, o mesmo resultado foi observado para 90% (27/30) e 89,3% (25/28) dos pacientes, respectivamente. Para os pacientes com a forma hereditária ($n=4$) da doença, a estabilização da TTR foi observada em 100% da população (intervalo de confiança, IC 95%: 39,8 a 100,0) na semana seis. No mês seis e 12, o tafamidis meglumina estabilizou a TTR em 75,0% desses pacientes (IC 95%: 19,4 a 99,4).



Refletindo a doença cardíaca subjacente das populações do estudo, idade avançada e condições de comorbidade, todos os 31 pacientes experimentaram um ou mais EA durante o estudo, os mais frequentes foram sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca, como dispneia, agravamento da insuficiência cardíaca e edema. Durante 12 meses de tratamento com tafamidis, sete pacientes (22,6%) foram hospitalizados devido a eventos cardiovasculares. Dois deles tiveram uma hospitalização cardiovascular cada, e cinco tiveram duas hospitalizações cardiovasculares cada. Seis das 12 hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares foram relacionadas a insuficiência cardíaca.

A avaliação cardíaca não indicou alterações clinicamente relevantes durante 12 meses de tratamento com tafamidis meglumina. Uma pequena mudança foi observada na capacidade funcional da caminhada. A distância média de caminhada reduziu em 8,9 metros no mês 12 quando comparado ao *baseline*. Análises categóricas confirmaram que a maioria dos pacientes manteve o status de caminhada. Já a classificação NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes no mês 12, sendo que nenhum paciente apresentou queda ≥ 2 classes ou piorou para NYHA IV. De maneira geral, todos os pacientes reportaram preservação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

A medida de progressão clínica da doença foi baseada no número de pacientes que vieram a óbito, foram hospitalizados por evento cardíaco, apresentaram aumento >1000 pg/mL no NT-proBNP, aumento $\geq 0,5$ mg/dL na creatinina sérica ou redução >50 m na distância caminhada (teste TC6M) durante os 12 meses de estudo. Com base nesse critério não validado, 15 de 31 pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo.

Limitações: O perfil de estudo aberto, sem braço de comparação, e o tamanho amostral relativamente pequeno deste estudo são as principais limitações a serem destacadas, outra limitação está relacionada ao ensaio de imunoturbidez da amostra de TTR, que foi conduzido sob condições não fisiológicas, como uma avaliação qualitativa da estabilização de TTR e não como uma medida quantitativa do grau de estabilização.

Maurer et al, 2018 (27)

Estudo clínico denominado ATTR-ACT, de fase III, randomizado controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com CM-TTR (hereditária ou selvagem).

Foram considerados elegíveis pacientes entre 18 e 90 anos de idade, com CM-TTR (selvagem ou hereditária) confirmada pela presença de depósitos amiloides em análise de biópsia obtida de sítios cardíacos e não cardíacos e, em pacientes com CM-TTR hereditária, pela presença da proteína precursora de TTR confirmada em análise imunohistoquímica, cintilografia ou espectrometria de massa. Os pacientes selecionados foram randomizados para receber 80 mg/dia de tafamidis meglumina (4 cápsulas de 20mg), 20 mg/dia do medicamento ou placebo uma vez ao dia, na proporção de 2:1:2, por 30 meses. Aqueles que apresentaram EAs possivelmente associados ao tratamento, e que poderiam afetar a adesão ao regime medicamentoso ou a continuação no estudo, foi ofertada a opção de receber uma dose reduzida (pacientes recebendo 80 mg/dia passariam a receber uma dose de 40 mg/dia, e todos os outros pacientes continuariam a receber a dose estipulada na randomização).



Após triagem inicial, 441 pacientes foram elegíveis para randomização, sendo 264 para receber tafamidis meglumina (80 mg/dia ou 20 mg/dia) e 177 placebo. Entre os pacientes randomizados, 106 (24%) apresentavam CM-TTR hereditária, sendo Ile122Val, Thr60Ala, e Ile68Leu as mutações mais comuns. Dentre o grupo de pacientes que receberam tafamidis meglumina, 61,4% apresentavam NYHA II e 29,5%, NYHA III. Já para o grupo placebo, essa proporção foi de 57,1% e 35,6%, respectivamente. A análise por intenção de tratar (ITT) modificada incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo, e que passaram por, pelo menos, uma avaliação de eficácia pós-*baseline*.

Os desfechos primários avaliados foram a mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares no decorrer dos 30 meses do estudo (utilizando o método de Finkelstein-Schoenfeld), avaliados de forma combinada e isolada. Nessa análise o tratamento com tafamidis meglumina foi superior ao placebo ao longo de 30 meses ($p < 0,001$). A razão de vitória foi de 1,695 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,255 - 2,289). De acordo com a análise de regressão de Cox, a mortalidade por todas as causas foi menor com tafamidis meglumina do que com placebo (78/264 [29,5%] *versus* 76/177 [42,9%]; *hazard ratio*: 0,70; IC 95%: 0,51 - 0,96). E de acordo com a regressão de Poisson, a taxa de hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares foi menor com tafamidis meglumina do que com placebo (0,48 *versus* 0,70 hospitalizações por ano; risco relativo: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,81).

Uma análise de sensibilidade pré-especificada da mortalidade por todas as causas, que não considerou transplante de coração ou implantação de dispositivos de assistência circulatória mecânica como morte, indicou que tafamidis meglumina reduziu em 33% o risco na comparação *versus* placebo (HR: 0,67 [IC 95%: 0,49 a 0,94]), confirmando a robustez dos dados observados.

Os desfechos secundários incluíram: variação do desempenho no teste de caminhada de seis minutos entre o *baseline* e o 30º mês e o *escore* no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* (KCCQ-OS), para avaliação da qualidade de vida. No teste de caminhada de seis minutos, tafamidis reduziu o declínio na distância em comparação com o placebo (75,68m [erro padrão, \pm 9,24; $p < 0,001$]), com diferenças inicialmente observadas no mês 6. No KCCQ-OS tafamidis também reduziu o declínio do *escore* em comparação com o placebo (13,65 [erro padrão, \pm 2,13; $p < 0,001$]) no mês 6.

O perfil de segurança de tafamidis e placebo foram avaliados e considerados semelhantes. Também não houve diferença significativa na segurança das duas doses de tafamidis. Em geral, os EAs reportados durante o tratamento foram leves a moderados, sendo que descontinuações permanentes devido a EAs foram menos comuns no grupo tratado com tafamidis meglumina do que no grupo que recebeu placebo. Reduções de dose devido a EAs também foram pouco frequentes (dois pacientes recebendo tafamidis meglumina [0,8%] e quatro recebendo placebo [2,3%]). Diarreia e infecções do trato urinário, foram menos comuns em pacientes recebendo tafamidis meglumina do que naqueles que receberam placebo.

Os desfechos exploratórios incluíram um aumento menor no nível de NT-proBNP entre os pacientes que receberam tafamidis do que entre aqueles que receberam placebo nos meses 12 e 30 (diferença média de quadrados mínimos, -735,14 [IC de 95%, -1249,16 a -221,13] em 12 meses e -2180,54 [IC 95%, -3326,14 a -1034,95] em 30 meses).

Limitações: Dentre as limitações deste estudo, vale destacar que este foi financiado pela fabricante do medicamento. Outro fator importante é o pequeno tamanho amostral, limitação comum em ensaios clínicos randomizados de doenças raras como a CM-TTR.

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica do relatório para avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia.

Autor, data	Maurer et al., 2015 (31)	Maurer et al., 2018 (27)
País onde o estudo foi realizado	Estados Unidos	Estados Unidos, Bélgica, Brasil, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Itália, Japão, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido.
Desenho do estudo	Estudo fase II, multicêntrico, aberto e de braço único.	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.
População	35 indivíduos ≥ 40 anos, com CM-TTR portadores da mutação V122I ou com o genótipo selvagem verificado através da presença de amiloide na biópsia de tecido cardíaco, ou espessamento da parede ventricular esquerda >12 mm (avaliado através da ecocardiografia) e presença de amiloide em tecidos não cardíacos detectados através de biópsia.	Pacientes entre 18 e 90 anos com CM-TTR (selvagem ou hereditária).
Intervenção e comparadores	Tafamidis meglumina 20 mg/dia.	Tafamidis meglumina (80 mg ou 20 mg) <i>versus</i> placebo.
Desfechos	Estabilização de TTR, incidência de mortalidade, hospitalizações, EA, EAS, eficácia, <i>status</i> funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca, biomarcadores cardíacos, teste de caminhada de seis minutos e qualidade de vida	Desfechos primários: mortalidade por qualquer causa e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares. Desfechos secundários: teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e segurança.
Resultados	<p><u>Estabilização TTR (12 meses) – população com CM-TTR selvagem (n=31):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Semana 6: 96,8%; • 6 meses: 90%; • 12 meses: 89,3%. <p><u>Estabilização TTR (12 meses) – população com CM-TTR hereditária (n=4):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Semana 6: 100%; • 6 meses: 75,0%; • 12 meses: 75,0%. <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 pacientes vieram a óbito; • 22,6% foram hospitalizados em razão de eventos cardiovasculares; • 41,9% apresentaram EA severos; • Todos os pacientes apresentaram ≥ 1 EAs. <p><u>Avaliação cardíaca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A avaliação cardíaca indicou que não houve mudança consistente clinicamente relevante nos parâmetros ecocardiográficos; • NT-proBNP apresentou aumento não significativo quando comparado ao <i>baseline</i>; • Troponina I e T mantiveram-se relativamente estáveis. <p><u>Avaliação funcional:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Observou-se pequena mudança na capacidade funcional da caminhada; • NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes; <p><u>Qualidade de vida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes reportaram QVRS preservada. <p><u>Progressão clínica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 15/31 pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo. 	<p><u>Mortalidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Análise de regressão de Cox: mortalidade menor com tafamidis do que com placebo (78/264 [29,5%] <i>versus</i> 76/177 [42,9%]; HR: 0,70; IC 95%: 0,51 a 0,96). • Finkelstein-Schoenfeld: • Favorece tafamidis em relação ao placebo (p<0,001); • Razão de vitórias de 1,695 (IC 95%: 1,255 a 2,289); <p><u>Hospitalizações por causas cardiovasculares:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Análise de regressão de Poisson: menor taxa de hospitalização com tafamidis meglumina do que com placebo (0,48 <i>versus</i> 0,70 hospitalizações por ano; razão de risco relativo: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,81); • Pacientes NYHA I ou II tiveram menos hospitalizações com tafamidis meglumina, porém pacientes NYHA III tiveram maior taxa de hospitalização com tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo. <p><u>Teste de caminhada de 6 minutos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante 6 minutos em comparação com placebo (75,68 m [erro padrão: ±9,24; p<0,001]). <p><u>Qualidade de vida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis meglumina também reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação com placebo (13,65 [erro Padrão: ±2,13; p<0,001]). <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O perfil de segurança de tafamidis meglumina foi similar ao placebo, e sem diferenças significativas entre as duas doses de tafamidis meglumina; • EAs emergentes durante o tratamento foram leves a moderados quanto à gravidade, e descontinuações permanentes devido a EAs foram menos comuns com tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo;

- Reduções de dose devido a EAs ocorreram em 0,8% dos pacientes com tafamidis meglumina versus 2,3% com placebo;
- Menor incidência de diarreia e infecções do trato urinário com tafamidis meglumina do que com placebo.

Limitações

Pequeno tamanho amostral; estudo aberto e de braço único

Pequeno tamanho amostral.

Legenda: CM-TTR: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; NYHA: *New York Heart Association*; KCCQ-OS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; NT-proBNP: Fragmento n-terminal do peptídeo natriurético tipo B; EA: evento adverso; EAs: eventos adversos; EAS: evento adverso sério; TRACS: *Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study*; AVE: acidente vascular encefálico.

Fonte: Adaptação do dossiê do demandante.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) com o objetivo de determinar a relação custo-efetividade de tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR).

A ACE foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (36) (**Quadro 8**).

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado à proposta.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: tafamidis meglumina	Adequado à proposta.
	Comparador: placebo (tratamento de sintomas)	
População em estudo e subgrupos	Pacientes com idade ≥ 60 anos diagnosticados com CM-TTR (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III	Adequado à proposta.
Desfecho(s)	Clínicos: <ul style="list-style-type: none"> Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>); Anos de vida ganho (LY – life years). 	Adequado à proposta.
	Econômicos: Custos diretos	
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> - 25 anos	Adequado à proposta.
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo de aquisição do medicamento, acompanhamento do paciente, hospitalizações, manejo dos eventos adversos, custos de fim de vida e transplante cardíaco	Adequado à proposta.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado à proposta.
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov	Adequado à proposta.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado à proposta.

7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos

Na análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante foi utilizado um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov para simular múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com CM-TTR, em tratamento com tafamidis meglumina ou tratamento sintomático.

De acordo com o modelo, o paciente pode migrar através de três possíveis estados de saúde mutuamente exclusivos: vivo sem transplante de coração, vivo e transplantado de coração ou morte (**Figura 4**). O estado “vivo sem

transplante” é dividido em quatro subestados, de acordo com os estágios da classificação NYHA. Já o “estado vivo e transplantado de coração” é subdividido em dois subestados, de acordo com o tempo decorrente do transplante (primeiro mês e meses subsequentes ao transplante). O modelo não considerou classificação NYHA para os pacientes que migraram para o estágio “vivo e transplantado” e adotou a utilização de ciclos mensais.

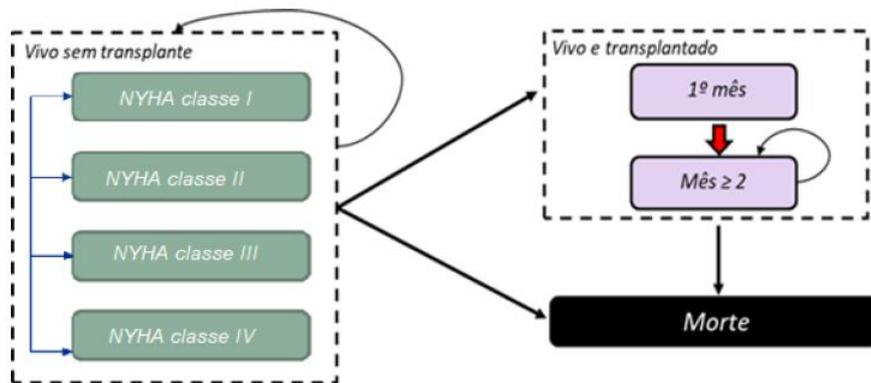


Figura 4. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante.

Na estrutura do modelo, os pacientes iniciam no estado “vivo sem transplante”, podendo transitar entre os diferentes estados de saúde de acordo com o conjunto de probabilidades estabelecidas. O modelo foi desenhado de forma a permitir quantificar a evolução dos pacientes por meio das classes NYHA e determinar a gravidade da CM de maneira apropriada, e, conseqüentemente, o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes. O estado em que o paciente recebe um transplante cardíaco representa o que pode acontecer em casos graves de CM-TTR. Os pacientes que iniciam o modelo podem estar em um dos seguintes estados de saúde:

- **Vivo sem transplante (NYHA I):** Pacientes não podem iniciar o modelo neste estado de saúde, todavia, podem entrar neste estado de saúde a partir de qualquer outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”. Além disso, os pacientes podem deixar este estado de saúde para outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”, para o estado “vivo e transplantado” ou para a morte;
- **Vivo sem transplante (NYHA II e III):** Pacientes iniciam o modelo nas classes NYHA II ou III, podendo retornar a ele a partir de outras classes NYHA no estado “vivo e sem transplante”. Além disso, os pacientes podem deixar este estado de saúde para outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante” (progressão da doença), para o estado “vivo e transplantado” ou para a morte. Aqui, inicialmente foi considerado que 80% dos pacientes iniciam o modelo na classe II e 20% na classe III;
- **Vivo sem transplante (NYHA IV):** Pacientes não podem iniciar o modelo neste estado de saúde, uma vez que não foram incluídos pacientes nesta classe funcional no estudo clínico denominado ATTR-ACT (27). Os pacientes podem entrar neste estado de saúde a partir de qualquer outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”.

Além disso, os pacientes podem deixar este estado de saúde para outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”, para o estado “vivo e transplantado” ou para a morte;

- **Vivo e transplantado (1º mês):** Pacientes entram neste estado a partir do estado “vivo e sem transplante” e migram imediatamente para o estado “vivo e transplantado (Mês \geq 2)” ou para a morte no ciclo seguinte. Este estágio foi dividido em dois porque, de acordo com a literatura, a taxa de mortalidade é maior no primeiro mês após o procedimento (7,7%) do que nos meses subsequentes (0,6% ao mês);
- **Vivo e transplantado (Mês \geq 2):** Pacientes entram neste estado a partir do estado “vivo e transplantado (1º mês)”, deixando-o apenas em caso de morte;
- **Morte:** Pacientes entram neste estado de saúde a partir de qualquer outro estado do modelo e, uma vez neste estado, permanecem nele até o final da simulação.

De modo geral, todos os pacientes que iniciam vivos no modelo têm a probabilidade de se manterem no mesmo estado ou passarem para um dos diferentes estados após cada ciclo mensal. A proporção de pacientes sem transplante (independente da classificação NYHA) que morre em cada ciclo, a mortalidade por todas as causas, a taxa de descontinuação do tratamento, incidência de EA (**Quadro 9**), dados de utilidade (**Quadro 10**), tempo médio e a incidência de internações (**Quadro 11**) foram estimados de acordo com os dados do estudo ATTR-ACT (27), para valoração das estratégias de tratamento (tafamidis meglumina e sintomático), em todo o horizonte temporal da análise.

Quadro 9. Incidência mensal de eventos adversos conforme o estudo ATTR-ACT (14), considerados pelo demandante.

Tratamento	Diarreia	Infecção do trato urinário
Tafamidis meglumina	0,4%	0,8%
Placebo	0,3%	0,6%

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Quadro 10. Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da CM-TTR, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (14)

Classificação	Utilidade
NYHA I	0,845
NYHA II	0,785
NYHA III	0,606
NYHA IV	0,389
Paciente transplantado	0,76

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Quadro 11. Incidência e tempo médio de internação para pacientes com CM-TTR de acordo com comparador, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (14)

Causa de hospitalização	Parâmetro	Tafamidis meglumina	Placebo
Causas cardiovasculares	Tempo médio de internação	8,5 dias	9,6 dias
	Probabilidade mensal	2,8%	5,7%

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para alimentar o modelo, o demandante contabilizou os custos associados à aquisição do tafamidis meglumina 20mg, acompanhamento do paciente, hospitalizações, manejo de EAs, transplante cardíaco ou de marca-passo, além de custos de fim da vida (**Quadro 12**).

Quadro 12. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante

Componente		Custo			Fonte
Tafamidis meglumina (cápsula 20 mg)		R\$ 547,89 por cápsula*	R\$ 1.643,67 custo diário/paciente**	R\$ 49.310,10 custo mensal/paciente***	Proposta do demandante
Hospitalização por causas cardiovasculares		R\$ 1.573,92			Tabnet
Hospitalizações por outras causas		R\$ 1.031,24			Tabnet
Manejo de eventos adversos	Diarreia	R\$ 28,76			SIGTAP
	Infecção do trato urinário	R\$ 50,41			SIGTAP
Implante de marca-passo		R\$ 14.088,57			SIGTAP/Tabnet
Transplante cardíaco (custo médio)		R\$ 64.517,94			SIGTAP/Tabnet
Acompanhamento pós transplante- mensal		R\$ 2.161,83			SIGTAP/BPS
Acompanhamento de rotina †	NYHA I / II	R\$ 26,13 (mensal)			SIGTAP
	NYHA III / IV	R\$ 78,40 (mensal)			SIGTAP
Custo de fim de vida		R\$ 8.186,00			Tabnet

* Preço correspondente ao praticado no Contrato 146/2020, por importação direta pelo próprio MS, de USD 99,617 por cápsula, que quando convertido na cotação de USD 1 dólar para R\$ 5,50 (cotação definida no referido contrato), resulta no preço unitário de R\$ 547,89.

** Considerando o preço correspondente a 3 cápsulas de 20mg por dia, de acordo com a proposta do demandante

*** Assumindo um mês com 30 dias

† Acompanhamento do paciente com doença cardiovascular (exclui transplante de coração, implante de marca-passo e hospitalizações)

Tabnet: Tabela do Sistema de Informações em Saúde do SUS

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

BPS: Banco de Preços em Saúde

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Sobre o preço proposto para o medicamento, o custo anual de aquisição por paciente seria de R\$ 591.721,20.

Além disso, cabe aqui alguns comentários versados pelo demandante:

- O preço unitário corresponde a uma diferença de 10% sobre o PMVG 17% que seria praticado pelo MS, caso a compra fosse nacional (R\$ 547,89 *versus* R\$ 600,51);
- b) A prática do custo de tratamento mensal com base em três cápsulas diárias, significa uma diferença de 32% sobre o custo de tratamento mensal, por paciente, em relação ao PMVG 17% e posologia de 4 cápsulas diárias;
- c) Essa proposição resultaria numa redução de, aproximadamente, R\$ 273 mil no custo de tratamento, por paciente, por ano.

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ) e por razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido por ano de vida ganho (AVG) (Tabela 2).

Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) em horizonte temporal de 25 anos (lifetime), por paciente na perspectiva do SUS, apresentado pelo demandante.

	Tafamidis meglumina	Tratamento sintomático	Incremental
Custo total	R\$ 2.348.889,09	R\$ 12.478,73	R\$ 2.336.410,36
Medicamentos	R\$ 2.335.626,03	R\$ 0,00	R\$ 2.335.626,03
Transplante	R\$ 2,52	R\$ 1,34	R\$ 1,19
Hospitalização	R\$ 4.699,43	R\$ 3.677,59	R\$ 1.021,83
Eventos adversos	R\$ 14,18	R\$ 19,18	- R\$5,00
Acompanhamento	R\$ 2.957,11	R\$ 1.844,90	R\$ 1.112,22
Custos de fim de vida	R\$ 5.589,82	R\$ 6.935,72	- R\$ 1.345,90
AVAQ	4,60	2,10	2,51
AVG	6,18	3,10	3,07
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 931.918,37
RCEI (R\$ / AVG)			R\$ 760.018,87

RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ganho ajustado por qualidade, AVG: anos de vida ganho

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

De acordo com o resultado apresentado, tafamidis meglumina resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custos incrementais de, respectivamente, R\$ 931.918,37 e R\$ 760.018,87 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos.

Para confirmar a robustez do modelo, o demandante realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística. Para análise de sensibilidade determinística foi considerada uma variação de +/- 20% para todas as variáveis incluídas na análise, exceto para os dados de utilidade, variados de acordo com os dados obtidos de um estudo brasileiro, conduzido para avaliar a qualidade de vida em pacientes acima de 60 anos com insuficiência cardíaca (37,38). Os parâmetros considerados e o diagrama de tornado para RCUI (AVAQ) estão representados na Tabela 3 e Figura 5 a seguir. Pode-se observar que os parâmetros de maiores impactos nos resultados foram os valores de utilidade, de acordo com a classificação NYHA do paciente.

Tabela 3. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
Custo da diária de hospitalização por causas cardiovasculares	118,11	94,49	141,73
Taxa de hospitalização CV – NYHA II - Placebo	5,74%	4,59%	6,89%
Taxa de hospitalização CV – NYHA III - Placebo	5,74%	4,59%	6,89%
Taxa de hospitalização CV – NYHA IV - Placebo	5,74%	4,59%	6,89%
Taxa de hospitalização CV – NYHA II – Tafamidis meglumina	2,78%	2,22%	3,33%
Taxa de hospitalização CV – NYHA III – Tafamidis meglumina	2,78%	2,22%	3,33%
Taxa de hospitalização CV – NYHA IV – Tafamidis meglumina	2,78%	2,22%	3,33%
Taxa de desconto – custos	5,00%	4,00%	6,00%
Taxa de desconto – efetividade	5,00%	4,00%	6,00%
Utility NYHA I	0,810	0,648	0,972
Utility NYHA II	0,794	0,635	0,952
Utility NYHA III	0,729	0,583	0,874
Utility NYHA IV	0,682	0,546	0,818

NYHA: New York Heart Association.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

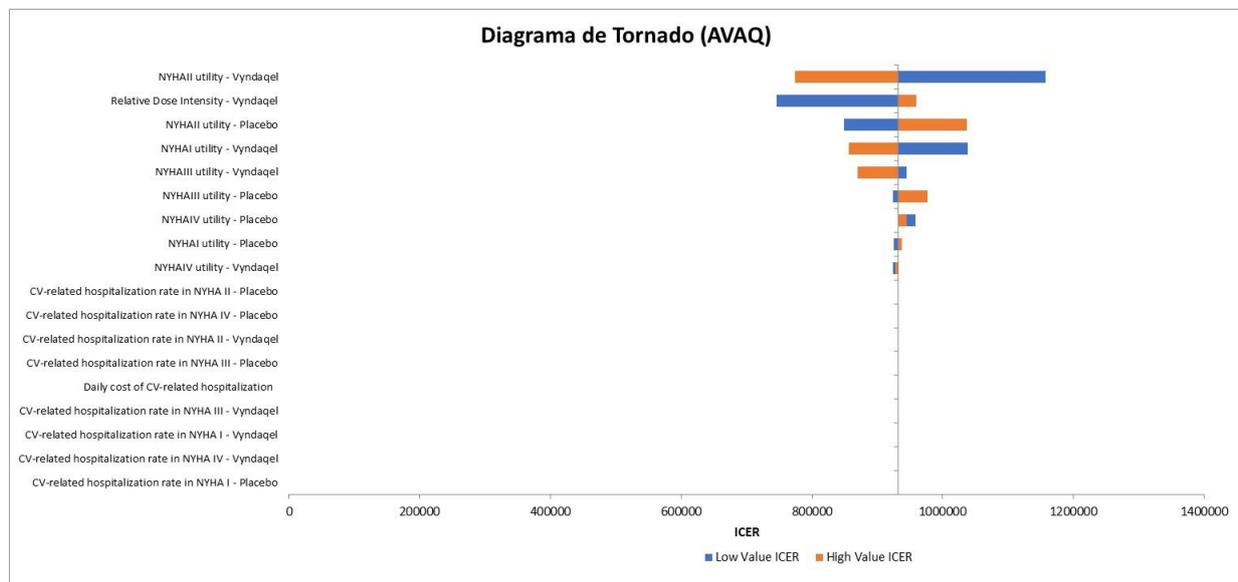


Figura 5. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para análise de sensibilidade probabilística foi atribuída a distribuição de probabilidade gama para custos e beta para os demais parâmetros, calculada com 1.000 iterações. A análise indicou que 100% das iterações permaneceram no quadrante I, de maior custo e maior efetividade (**Figura 6**).

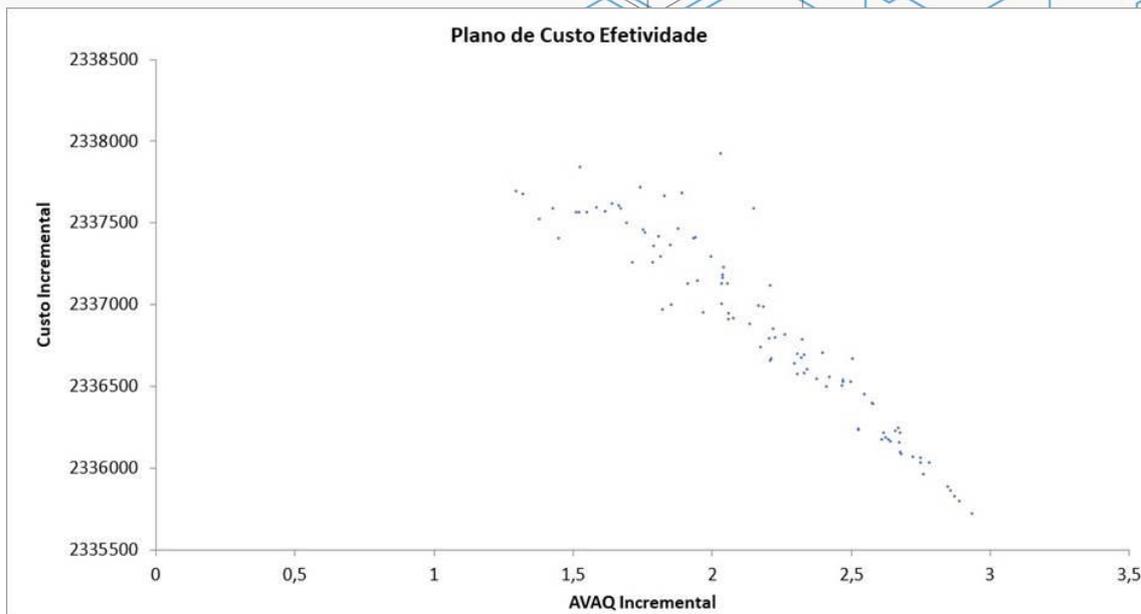


Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.
Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.1.4 Limitações da avaliação econômica

Uma limitação em um dos parâmetros utilizados no modelo pôde ser identificada, e se refere à utilização dos dados de eficácia para os pacientes que iniciam o modelo no estágio II da doença (ou classificação funcional NYHA II), isto porque o ECR de onde foram extraídos, agrega esses dados para pacientes do estágio I e II (NYHA I/II). Cabe lembrar que a proposta em avaliação considera o uso do tafamidis meglumina para pacientes com classificação funcional NYHA II e III. A análise de sensibilidade descrita pelo demandante teve como objetivo variar o valor de utilidade (*utility*) desses estágios para mitigar as incertezas associadas ao uso de tais dados na análise econômica.

Outra questão importante que limita a interpretação dos resultados da análise econômica apresentada é a estratégia de intervenção adotada como comparador de custos. Pois trata-se de uma estratégia que difere de acordo com a classificação funcional da CM-TTR, por se tratar de tratamento sintomático, manejo de EA e transplante de órgãos, a depender da indicação clínica de cada paciente.

Considerando as limitações supracitadas, entende-se que os benefícios apresentados nesta análise econômica podem estar superestimados no âmbito do SUS.

7.2. Análise de impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do Ministério da Saúde, justificada pelo financiamento do tafamidis meglumina, de responsabilidade federal, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com aquisição centralizada. Foi considerando um horizonte temporal de cinco anos, com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a ampliação de uso do

tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade e com as formas selvagem ou hereditária da doença.

7.2.1 População elegível

Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da CM-TTR no mundo e, sobretudo, no Brasil, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada pelo método epidemiológico, empregando-se dados da literatura a partir da estimativa populacional. A projeção e os critérios adotados pelo demandante são descritos abaixo:

- A partir da estimativa da população acima de 60 anos para o período de cinco anos, de acordo com o IBGE, projetou-se o número de pessoas com insuficiência cardíaca no Brasil, aplicando-se uma prevalência de 1,17% no ano 1 (**Tabela 4**) (39). Para o período restante de quatro anos, considerou-se um aumento de 2,12% na prevalência (40), ano a ano. Sobre esta população, aplicou-se a taxa de 60% de diagnóstico dos pacientes no sistema de saúde brasileiro. Dada a falta de informações precisas nesta área, foram adotados os mesmos critérios da análise de incorporação do medicamento sacubitril/valsartana, cuja análise crítica foi realizada por meio do relatório nº 454 da Conitec, em agosto de 2019.

Tabela 4. Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2020 a 2024

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
População > 60 anos (IBGE)	29.290.662	30.474.291	31.693.761	32.936.597	34.185.085
Prevalência insuficiência cardíaca (%)	1,17%	1,20%	1,22%	1,25%	1,28%
Pacientes com insuficiência cardíaca	343.984	365.471	388.154	411.927	436.605
Pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca (60%)	206.390	219.283	232.892	247.156	261.963

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

- Para definir o número total de pacientes com CM-TTR elegíveis ao tratamento dessa coorte (**Tabela 5**), foram utilizadas as seguintes taxas: percentual de pacientes com fator de ejeção preservada (43,10%), seguido do percentual de pacientes que apresenta depósitos amiloides (13%), e, finalmente, o percentual de pacientes em classe NYHA II (58,0%) e NYHA III (20,9%).

Tabela 5. Estimativa da população com CM-TTR elegível ao tratamento com tafamidis meglumina

Parâmetros	Percentual	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes com insuficiência cardíaca acima de 60 anos		206.390	219.283	232.892	247.156	261.963
Pacientes com insuficiência cardíaca e ICfEp (41)	43,10%	88.954	94.511	100.377	106.524	112.906
Pacientes com IC-ATTR (42)	13%	11.564	12.286	13.049	13.848	14.678
Pacientes em classe NYHA II e III (43)	78,9%	9.124	9.694	10.296	10.926	11.581

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante. **Legenda:** IC-ATTR: Insuficiência cardíaca-Amiloidose associada à transtirretina; ICfEp: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Outras variáveis consideradas pelo demandante para definir a população, a partir dos dados apresentados na tabela acima foram:

- Por se tratar de uma doença grave para pacientes acima de 60 anos de idade, foi inserido um percentual de perda de seguimento por morte, considerando-se a mortalidade por todas as causas nesta população, a partir de estimativa nacional (25,7% nos indivíduos entre 60 e 75 anos de idade) (44);
- Foram considerados que, entre pacientes elegíveis, 24% seriam diagnosticados com a CM-TTR selvagem e 76% com a forma hereditária (27);
- Considerando que para o diagnóstico da CM-TTR será necessária uma estrutura adequada, especialmente na atenção especializada (estruturação de centros de referência na doença, médicos devidamente treinados e com experiência nesta área) estima-se que, da população elegível, apenas parte será efetivamente diagnosticada no sistema de saúde, como acontece em outras áreas no campo das situações raras. E, dessas, estimou-se percentual de diagnóstico diferente para cada forma da doença, ou seja, selvagem e hereditária (**Tabela 6**). Segundo especialistas da área, no caso da forma hereditária, a taxa de diagnóstico é maior do que a forma selvagem porque a presença familiar da doença pode levar à investigação e ao diagnóstico;
- Considerando a experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS, o demandante estimou um percentual de acesso ao tratamento (*market share*) que varia de 40% (primeiro ano) a 80% (quinto ano) após a ampliação de uso, um aumento de 10% ao ano;
- Considerando as características da doença e por se tratar de medicamento de alto custo, 100% dos pacientes buscariam acesso ao medicamento no SUS.

Tabela 6. População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes em classe NYHA II e III	9.124	9.694	10.296	10.926	11.581
Mortalidade > 60 anos por todas as causas	6.779	7.203	7.650	8.118	8.605
Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%) ^a	5%	10%	15%	20%	25%
Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%) ^a	1%	3%	5%	10%	15%
Pacientes elegíveis	133	337	566	1.007	1.497
Estimativa de acesso ao tratamento ^b	40%	50%	60%	70%	80%
Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina	53	169	340	705	1.198

^a De acordo com o estudo clínico denominado ATTR-ACT, 24% dos pacientes tinham a forma hereditária da doença e 76% a forma selvagem;

^b Considerando a experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS, estima-se um percentual de acesso ao tratamento com tafamidis meglumina, que varia de 40% (primeiro ano) a 80% (quinto ano) após a ampliação de uso.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.2.2 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os custos diretos do tratamento da CM-TTR: valor de aquisição do tafamidis meglumina 20mg, acompanhamento do paciente, hospitalizações, manejo dos EAs e custos de fim da vida e transplante cardíaco (ver seção **7.1.2 Custos**).

Todas as tecnologias para o diagnóstico da CM-TTR estão incorporadas no SUS, portanto, os seus custos não foram incluídos no modelo.

7.2.3 Resultados

Considerando os pressupostos informados anteriormente, foi calculado um impacto orçamentário de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano após ampliação de uso do medicamento no SUS e, em um horizonte de temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 1,46 bilhão (**Tabela 7**). Nesse sentido, o impacto aproximado por paciente seria em torno de R\$ 593.379,92 no primeiro ano e R\$ 591.658,44 no acumulado de cinco anos.

Tabela 7. Impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.

Ano	Nº de pacientes	Impacto orçamentário
2020	53	R\$ 31.449.136
2021	169	R\$ 99.729.522
2022	340	R\$ 200.974.902
2023	705	R\$ 416.959.943
2024	1.198	R\$ 708.732.893
Total	2.464	R\$ 1.457.846.398

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para avaliar a robustez dos resultados apresentados, foram realizadas análises de sensibilidade em dois cenários alternativos de impacto orçamentário, de acordo com as seguintes premissas:

- Cenário alternativo 1:** Inclusão apenas dos pacientes na classe NYHA II, mantendo-se os demais critérios em relação ao cenário base.

As tabelas abaixo representam a população elegível e o impacto resultante este cenário. O impacto é de R\$ 23 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,07 bilhão, após a ampliação de uso do medicamento.

Tabela 8. População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes em classe NYHA II	6.707	7.126	7.568	8.032	8.513
Mortalidade > 60 anos por todas as causas	4.983	5.295	5.623	5.968	6.325
Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%) ^a	5%	10%	15%	20%	25%
Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%) ^a	1%	3%	5%	10%	15%
Pacientes elegíveis	98	248	416	740	1.101
Estimativa de acesso ao tratamento ^b	40%	50%	60%	70%	80%
Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina	39	124	250	518	880

^a De acordo com o estudo clínico denominado ATTR-ACT (27), 24% dos pacientes tinham a forma hereditária da doença e 76% a forma selvagem;

^b Considerando a experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS, estima-se um percentual de acesso ao tratamento com tafamidis meglumina, que varia de 40% (primeiro ano) a 80% (quinto ano) após a ampliação de uso.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Tabela 9. Impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR classe NYHA II, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de cinco anos.

Ano	Nº de pacientes	Impacto orçamentário
2020	39	R\$ 23.118.503
2021	124	R\$ 73.311.943
2022	250	R\$ 147.738.205
2023	518	R\$ 306.510.478
2024	880	R\$ 520.995.029
Total	1.811	R\$1.071.674.158

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

- b) **Cenário alternativo 2:** Além da variação no cenário 1, variou-se em 20% as taxas de diagnóstico definidas previamente para as duas formas da doença (hereditária e selvagem) em relação ao cenário base.

As tabelas abaixo representam a população elegível e o impacto resultante deste cenário, de aproximadamente R\$ 28 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,3 bilhão, após a ampliação de uso do medicamento.

Tabela 10. População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos em horizonte temporal de cinco anos.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes em classe NYHA II	6.707	7.126	7.568	8.032	8.513
Mortalidade > 60 anos por todas as causas	4.983	5.295	5.623	5.968	6.325
Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%) ^a	6%	12%	18%	24%	30%
Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%) ^a	1%	4%	6%	12%	18%
Pacientes elegíveis	117	297	499	888	1.321
Estimativa de acesso ao tratamento ^b	40%	50%	60%	70%	80%

Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina	47	149	300	622	1.057
---	-----------	------------	------------	------------	--------------

^a De acordo com o estudo clínico denominado ATTR-ACT, 24% dos pacientes tinham a forma hereditária da doença e 76% a forma selvagem;

^b Considerando a experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS, estima-se um percentual de acesso ao tratamento com tafamidis meglumina, que varia de 40% (primeiro ano) a 80% (quinto ano) após a ampliação de uso.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Tabela 11. Impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR classe NYHA II, na perspectiva do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos em horizonte temporal de cinco anos.

Ano	Nº de pacientes	Impacto orçamentário
2020	47	R\$27.742.203
2021	149	R\$87.974.332
2022	300	R\$177.285.846
2023	622	R\$367.812.574
2024	1.057	R\$625.194.035
Total	2.173	R\$1.286.008.990

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.2.4 Limitações da análise de impacto orçamentário

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante apresenta algumas limitações, comuns desse tipo de estudo. É importante ressaltar que embora as premissas assumidas no modelo tenham sido exploradas em dois novos cenários, por meio de análise de sensibilidade, não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência da insuficiência cardíaca no Brasil, ou no mundo, portanto, as estimativas adotadas aumentam as incertezas sobre a população tratada e podem não corresponder à realidade, o que pode subestimar o impacto orçamentário. Além disso, as taxas de difusão do medicamento no mercado também são incertas, apesar de robustas, especialmente porque ainda não há protocolo clínico e diretriz terapêutica para a condição clínica.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do medicamento tafamidis meglumina em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*³, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*⁴, *Therapeutic Goods Administration (TGA)*⁵ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁶. Foram encontradas as seguintes análises:

³ Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

⁴ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

⁵ Disponível em <https://www.tga.gov.au/>.

⁶ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE):*

O NICE (2020) publicou, em 16 de outubro de 2020, sua recomendação final desfavorável ao uso de tafamidis meglumina para tratamento de CM-TTR de tipo selvagem ou hereditária em adultos. A recomendação pretende não afetar os tratamentos com tafamidis que foram iniciados no Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (do inglês: *National health Service* - NHS) antes da publicação desta orientação.

O comitê inglês decidiu por essas recomendações considerando os seguintes critérios:

- A CM-TTR pode causar insuficiência cardíaca, mas as opções de tratamento são limitadas ao controle dos sintomas e aos melhores cuidados de suporte;
- Evidências de ensaios clínicos mostram que tafamidis reduz as mortes e hospitalização por doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos em comparação com o placebo, mas resultados inconsistentes sobre a eficácia do tafamidis para diferentes tipos e estágios de CM-TTR significam que a evidência é incerta. Além disso, a medida usada para avaliar a gravidade da CM-TTR tem limitações, portanto, é difícil identificar quem se beneficia com o tratamento e decidir quem deve parar.
- As estimativas de custo-efetividade são mais altas do que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS. Isso ocorre porque não há evidências suficientes de que a recomendação de tafamidis reduziria os atrasos no diagnóstico e a incerteza sobre quanto tempo o tratamento funciona depois de interrompido.

Cabe ressaltar que o tema ainda retornou à discussão nesse Comitê, devido a apelo protocolado em janeiro de 2021 e, portanto, a recomendação final pode ser alterada, visto que outras sessões de análise estão previstas para ocorrer, porém sem data oficial divulgada.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):*

No primeiro semestre de 2020, o CADTH recomendou o reembolso de tafamidis meglumina no tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, de tipo selvagem ou hereditária, para reduzir a mortalidade cardiovascular e hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares somente se as seguintes condições forem atendidas:

- Doença cardíaca documentada devido a CM-TTR:
 - De tipo selvagem em todos os seguintes: ausência de um genótipo TTR variante; evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiografia com espessura diastólica final da parede do septo interventricular maior que 12 mm; presença de depósitos de amiloide no tecido de biópsia (aspirado de gordura, glândula salivar, bainha de tecido de conexão do nervo mediano ou coração); e identificação da proteína precursora de TTR por imuno-histoquímica, cintilografia ou espectrometria de massa;
 - De tipo hereditário em todos os seguintes: presença de um genótipo TTR variante associado com cardiomiopatia e apresentando fenótipo de cardiomiopatia; evidência de envolvimento cardíaco por ecocardiografia com espessura diastólica final da parede do septo interventricular maior que 12 mm;



presença de depósitos amiloides na biópsia de tecido (aspirado de gordura, glândula salivar, bainha de tecido conjuntivo do nervo mediano ou cardíaco).

- Pacientes que têm todas as seguintes características:
 - Classe I a III da *New York Heart Association* (NYHA);
 - História de insuficiência cardíaca, definida como pelo menos uma hospitalização anterior por insuficiência cardíaca ou evidência clínica de insuficiência cardíaca que exigiu tratamento com um diurético;
 - Não recebeu um transplante de coração ou fígado;
 - Não tem um dispositivo de assistência mecânica cardíaca implantado (CMAD);
 - Não recebendo outros tratamentos modificadores da doença para ATTR.

- *Therapeutic Goods Administration* (TGA):

A agência de regulação australiana aprovou, em março de 2020, o uso de tafamidis meglumina para o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, selvagem ou hereditária.

- *Scottish Medicines Consortium* (SMC):

A escocesa, SMC, não recomenda o uso de tafamidis meglumina para nenhuma indicação, visto que o titular da Autorização de Introdução no Mercado (fabricante) não submeteu solicitação de avaliação para esta tecnologia.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos (45, 46).

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “*Amyloidosis Cardiac*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: ‘*Indications & Therapy (Active Indications (Familial amyloid neuropathy)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*’.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento que é objeto de análise desta demanda: tafamidis meglumina.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (47-49).

Assim, no horizonte foram detectadas **quatro** tecnologias potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos (**Quadro 13**).

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada a transtirretina (selvagem ou hereditária), em pacientes acima de 60 anos.
Acoramidis	Modulador da transtirretina	• Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Eplonterseno	Inibidor de deposição de proteína amiloide; Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor de transtirretina	• Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Patisirana	Inibidor de deposição de proteína amiloide; Inibidor do gene <i>TTR</i>	• Intravenosa	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Vutrisirana	Inibidor do gene <i>TTR</i>	• Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; https://www.ema.europa.eu/en/medicines; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 23/02/2021.

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

^a Ativo, não recrutando;

^b Concluído.

O acoramidis é um estabilizador de transtirretina para o potencial tratamento oral de amiloidose, incluindo a cardiomiopatia amiloide e polineuropatia associadas à transtirretina (45). Está em fase 3 de pesquisa clínica, sendo testada em indivíduos com diagnóstico estabelecido de cardiomiopatia associada a transtirretina, com *TTR* de tipo selvagem ou genótipo *TTR* variante (46). Até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados, nem registro nas agências pesquisadas (47-49).

Os medicamentos eplonterseno, patisirana e vutrisirana são silenciadores gênicos. O eplonterseno é um oligonucleotídeo *antisense* que inibe o gene *TTR*, conseqüentemente inibe a transtirretina e a deposição de proteína amiloide. Está em fase 3 de pesquisa clínica para o para o potencial tratamento da cardiomiopatia amiloide e polineuropatia associadas a transtirretina (45). Até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados, nem registro nas agências pesquisadas (47-49).

O patisirana é uma nanopartícula lipídica carreadora de um RNA de interferência (siRNA) que tem como alvo *TTR*-RNAm específicos, e age inibindo a produção hepática de *TTR* mutante e não mutante (50). As agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* avaliaram e recomendaram o medicamento patisirana conforme indicação em bula e mediante acordos comerciais (51-52), não havendo, até então, avaliação nestas agências para a indicação objeto deste relatório.

O vutrisirana é uma transtirretina de direcionamento terapêutico de siRNA, que inibe o gene *TTR*. Está em fase 3 de pesquisa clínica para potencial tratamento da cardiomiopatia amiloide e polineuropatia associadas à transtirretina subcutâneo de aplicação trimestral (45, 46). Até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados, nem registro nas agências pesquisadas (47-49).

É importante informar que a patente do medicamento tafamidis foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 18/4/2017 e estará vigente até o dia 18/4/2027 (PI 0317463-8) (53).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança de tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, é baseada em um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo e seu respectivo ensaio clínico de fase II, não randomizado, de braço único de tratamento.

As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade baixa a alta. Quanto aos desfechos analisados, no ECR os pacientes tratados com o tafamidis mostraram superioridade na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento em relação ao grupo placebo. Uma redução do declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis, também foram observadas em comparação com o placebo. O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi semelhante ao placebo. Já o estudo aberto reportou na semana seis de tratamento, estabilização efetiva da TTR em 96,8% (30/31) dos pacientes tratados com tafamidis e com a forma selvagem de CM-TTR, no entanto, todos os pacientes (n = 31) experimentaram um ou mais EA durante o estudo, os mais frequentes foram sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca, como dispneia, agravamento da insuficiência cardíaca e edema.

Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com CM-TTR nas classes funcionais II ou III, considerando-se a transição por diferentes estados, de acordo com os estágios da classificação NYHA. De acordo com o resultado apresentado, tafamidis meglumina resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custo incremental de, respectivamente, R\$ 931.918,37 e R\$ 760.018,87 por unidade de benefício incremental por paciente, em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos. Uma limitação importante foi identificada, como o parâmetro que se refere aos dados de eficácia para os pacientes que iniciam o modelo no estágio II da doença (classificação funcional NYHA II), isto porque o ECR de onde foram extraídos, agrega esses dados para pacientes do estágio I e II (NYHA I/II).

A AIO foi estimada em um cenário base e dois alternativos para análise de sensibilidade, em um horizonte temporal de 5 anos. O cenário base representou um impacto orçamentário de R\$ 31.449.136 no primeiro ano de ampliação de uso do tafamidis e um acumulado de R\$ 1,46 bilhão em cinco anos. No primeiro cenário alternativo, onde foi considerada inclusão apenas dos pacientes na classe NYHA II, o impacto seria de R\$ 23 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,07 bilhão. Já no segundo cenário alternativo, onde foi variado em 20% as taxas de diagnóstico definidas previamente para as duas formas da doença (hereditária e selvagem) em relação ao cenário base, o impacto resultante seria de aproximadamente R\$ 28 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,3 bilhão, após a ampliação de uso do medicamento. Como não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência da insuficiência cardíaca no Brasil, ou no mundo, portanto, as estimativas adotadas podem ter subestimado o impacto orçamentário.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, o preço proposto para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante é muito elevado e não é justificado pelas evidências científicas apresentadas, pouco robustas, pois, ainda que a evidência tenha sido avaliada de boa qualidade, baixo risco de viés e alta certeza de evidência para o desfecho primário clinicamente importante, esta possui limitação amostral e imprecisões significativas a ser consideradas para recomendar uma decisão.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 70/2020 foi realizada entre os dias 05/01/2021 a 25/01/2021. Foram recebidas 361 contribuições, sendo 58 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 303 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 de contribuições técnico-científicas 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.

O formulário de 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.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas um total de 58 contribuições no formulário técnico-científico, no entanto, apenas nove foram discutidas a seguir, uma vez que foram identificadas contribuições em branco (n = 9), de experiência ou opinião ou desprovidas de teor científico (n = 40). Dentre as nove contribuições consideradas para análise, oito discordaram e uma concordou com a recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 01 contribuição analisada foi enviada pela empresa demandante desta proposta de ampliação de uso, Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, do Grupo Pfizer. Oito contribuições foram identificadas como pessoas físicas, todos profissionais de saúde.

Evidências clínicas

Entre as 08 contribuições que argumentaram acerca da evidência clínica da tecnologia avaliada, destacaram-se as seguintes motivações: redução de mortalidade, impacto na sobrevivência dos pacientes e redução da hospitalização por causas cardiovasculares. Em relação à recomendação preliminar da Conitec, foram levantadas argumentações alertando para o aumento de processos de judicialização, e conseqüentemente, mau uso do medicamento nestes casos, considerando menor dosagem (20mg/dia) preconizada em PCDT, para o tratamento de PAF, visto falta de detalhamento da população resguardada pelo Protocolo citado.

Algumas contribuições:

“Pacientes com insuficiência cardíaca devido à cardiomiopatia amilóide por transtirretina apresentaram redução da mortalidade e internação relacionadas ao acometimento cardíaco com o uso do tafamidis em comparação ao placebo, além de melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Esses achados indicam que o tafamidis é uma terapia eficaz para pacientes com cardiomiopatia amilóide transtirretina.”

“Estudos clínicos robustos, publicados na NEJM, demonstram a eficácia do Tefamidis na redução de mortalidade e internação em pacientes com Amiloidose TTR forma cardíaca.”



“[...] o PCDT [...] tratou essa doença não como neuropatia ou cardiopatia, PAF ou CAF, e sim como Amiloidose ligada à TTTR, já que a predileção por um órgão é determinada pela mutação, e pela idade e início, mas inexoravelmente vários órgãos serão afetados no correr da evolução. Ocorre que, quando da sua entrega o ensaio clínico pivotal de uso do tafamidis para tratamento da CAF não havia sido concluído e não foi mencionado. Notem que a recomendação da CONITEC para tratamento de neuropatia (PAF) já menciona a neuropatia causada pela mutação de origem Africana, I122V, que, no entanto, causa inicialmente uma devastadora cardiopatia, levando ao óbito em média de 24 meses. Notem ainda a importância de considerarmos essa mutação devido à nossa Afro descendência, [...] Lembro ainda que a mutação V30M, icônica para determinar uma apresentação neurológica, quando do início da doença após os 50 anos, já se apresenta também com importante cardiopatia. Desta forma, abordarmos o tratamento da cardiopatia dessa condição é inexorável e inseparável da neuropatia. Caso isso se postergue teremos uma avalanche de judicializações e um uso confuso, muitas vezes equivocado, de pacientes tratando cardiopatia pela via de acesso da neuropatia, no entanto na dose incorreta. [...] Estamos vivendo um momento, desde a publicação do ensaio clínico, de um intenso interesse em não se errar esse diagnóstico, pois o ensaio, como também muito bem colocado, é claro e muito relevante na eficácia com relação ao impacto na sobrevida dos pacientes e em diminuir a hospitalização para causas cardiovasculares. Precisamos sim de um PCDT que determine nitidamente qual a população que se beneficiará com o tafamidis. [...]”

Dentre contribuições supracitadas, sete de pessoas físicas, foram anexadas material técnico para análise, no entanto, este material já fora analisado no relatório ou não correspondia do escopo de evidência científica (eficácia, efetividade e segurança). Os motivos de exclusão do material destas contribuições, nesta análise crítica, podem ser consultados no **Quadro 18** do tópico “Estudos Anexados ao formulário técnico-científico”.

A seguir (**Quadro 14**), são analisadas contribuições de evidência clínica enviadas pela empresa demandante, em que cabem argumentação técnica da SE da Conitec.

Quadro 14. Contribuições do demandante e avaliação da Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, acerca das evidências clínicas.

Assunto	Comentário da SE
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “tamanho amostral do estudo pivotal fase III”: [...] “sabe-se que a melhor evidência sobre a eficácia e segurança de intervenções médicas, como o uso de medicamentos, são aquelas obtidas de estudos de intervenção, como os ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e conduzidos com comparadores apropriados. Porém, esse desenho de estudo é de difícil aplicação em muitas doenças raras, uma vez que a baixa prevalência pode dificultar o recrutamento de pacientes em quantidade suficiente que permita um poder estatístico adequado nos resultados.”</p>	<p>Como apontado neste relatório técnico, essa SE mantém observância de tal limitação, e reitera que este fator não foi diminuído a qualidade metodológica da evidência apresentada.</p>
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “estudo pivotal fase III financiado pela indústria farmacêutica proponente”: “O ensaio clínico pivotal (estudo ATTR-ACT) foi publicado no <i>New England Journal of Medicine</i>, sendo esse o periódico científico mais lido e citado no mundo; e os manuscritos são revisados por pares (<i>peer reviewed</i>). A revisão por pares requer uma comunidade de especialistas em um determinado campo que sejam capazes de fazer avaliações prévias imparciais. Esse processo permite que pares experientes avaliem o mérito científico de um artigo de pesquisa, independentemente de seu histórico de financiamento.”</p>	<p>Os apontamentos feitos neste relatório técnico acerca do financiamento do estudo pivotal integra elemento de análise comum a todos os estudos incluídos nas análises de evidências científicas elaboradas por esta SE, como parte dos domínios de avaliação das ferramentas de qualidade metodológica.</p>
<p>Trechos de documento técnico da Wyeth, sobre “os resultados para os pacientes no grupo NYHA I e II foram apresentados de forma agrupada, podendo superestimar os resultados/benefícios aos pacientes tratados com tafamidis meglumina”: [...] “apenas 12,9% eram pacientes que estavam na classe NYHA I, contra 87,1% na classe NYHA II, entre os 186 do grupo NYHA I/II. Ou seja, o efeito de possíveis melhores resultados no grupo NYHA I influenciar o resultado no grupo NYHA II pode ser considerado pequeno. Além disso, de toda a amostra da população incluída no estudo (incluindo os três grupos), mais de 60% era do grupo NYHA II, favorecendo a redução da incerteza em relação a este aspecto (efeito do grupo NYHA I sobre o resultado no grupo NYHA II). [...] foi publicado em dezembro de 2020, portanto, após a submissão da solicitação de incorporação do medicamento pela empresa em agosto de 2020, uma análise adicional do estudo clínico ATTR-ACT. Nessa análise, Rapezzi et al., 2020 [...] ao se estratificar os pacientes por gravidade da doença, observou-se que a redução da mortalidade com tafamidis meglumina comparado ao placebo foi estatisticamente significativa no subgrupo com classificação NYHA II (HR: 0,604 [IC 95%: 0,371 a 0,983], enquanto que o subgrupo NYHA I não apresentou significância estatística (HR: 0,356 [IC 95%: 0,078 a 1,613]; p=0,1801). [...] o ganho de mortalidade apresentado no estudo pivotal ATTR-ACT, (1) ao contrário do que foi explorado na recomendação preliminar, pode, na verdade ter sido subestimado, uma vez que os dados de NYHA I e II foram agrupados.”</p>	<p>A referência citada neste trecho do documento foi consultada e, após análise, cabem os seguintes esclarecimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> os dados apresentados no trecho destacado correspondem aos pacientes com CM-TTR selvagem e hereditária, combinados, e classes NYHA I e II, separadas; em relação ao placebo, a redução não foi significativa em nenhum subgrupo de genótipo sozinho (selvagem <i>versus</i> hereditário) e classes NYHA sozinhas, apenas quando foram NYHA I e II combinadas em genótipo selvagem. <p>Diante do exposto, a SE mantém argumento de que a evidência ainda pode estar superestimando os resultados/benefícios aos pacientes tratados com tafamidis meglumina.</p>

Avaliação econômica

Uma contribuição acerca da avaliação econômica foi computada. A seguir (**Quadro 15**), são descritas as objeções enviadas pela empresa demandante, em que cabem argumentação técnica da SE da Conitec.

Quadro 15. Contribuição do demandante e avaliação da Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, acerca da avaliação econômica.

Assunto	Comentário da SE
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “Os resultados para os pacientes no grupo NYHA I e II foram apresentados de forma agrupada, podendo superestimar os benefícios aos pacientes tratados com tafamidis meglumina 20mg”: [...] “a análise separada desses subgrupos mostrou que pacientes NYHA II apresentaram melhores resultados para os desfechos primários do que aqueles pacientes NYHA</p>	<p>A SE mantém argumentos referentes a tal limitação, e reitera motivações que englobam a análise de evidências clínicas descritas no Quadro 14 no</p>

<p>I [HR: 0,604 (IC 95%: 0,371 a 0,983)] versus HR: 0,356 (IC 95%: 0,078 a 1,613); p=0,1801]. (29) Portanto, os resultados da custo-efetividade apresentados no modelo original tendem a expressar as consequências da intervenção em termos de efetividade e custos em relação ao comparador. Por último, sempre é importante ressaltar que essas evidências são oriundas de um ensaio clínico de padrão metodológico moderado a alto com baixo risco de viés para os desfechos primários (mortalidade e hospitalização por causas cardiovasculares).”</p>	<p>tópico “os resultados para os pacientes no grupo NYHA I e II foram apresentados de forma agrupada”.</p>
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “preço proposto pelo demandante”: [...] “como recomendação preliminar, a CONITEC argumentou que o preço ofertado pelo demandante é muito elevado frente as evidências apresentadas. Além das informações apresentadas no documento principal, cabem os seguintes esclarecimentos sobre o preço proposto para a incorporação:</p> <p>a) Preço lista CMED: O preço lista definido pela CMED para o tafamidis meglumina corresponde ao menor preço lista do mundo, visto que a CMED usou para precificá-lo em fevereiro de 2017, o menor preço da cesta de países definida na legislação;</p> <p>b) Preço Fábrica 17%: Considerando os preços de janeiro de 2021 e a alíquota de 17% de ICMS, o preço unitário do tafamidis meglumina 20mg (PF 17%) é de R\$ 775,76.</p> <p>c) PMVG 17%. Aplicando-se sobre o PF17% o novo CAP definido para este ano por meio do Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020 (21,53%), (43) o PMVG 17% do tafamidis meglumina 20mg é de R\$ 608,58;</p> <p>d) Preço negociado com o Ministério da Saúde: Considerando o preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde na sua última aquisição (Contrato nº 146/2020), o preço unitário do tafamidis meglumina 20mg é de R\$ 547,89 (preço sem impostos porque foi adquirido via importação direta pelo Ministério da Saúde);</p> <p>e) Custo de tratamento por paciente com polineuropatia (PAF) no SUS, por mês: Considerando o preço praticado pelo Ministério da Saúde “item d”, a posologia de 1 drágea por dia definida na bula do produto e um mês com 30 dias, o custo mensal por paciente com PAF é de R\$ 16.436,70;</p> <p>f) Custo de tratamento por paciente com cardiomiopatia no SUS, por mês: Considerando o preço praticado pelo Ministério da Saúde “item d”, a posologia de 4 drágeas por dia definida na bula do produto e um mês com 30 dias, o custo mensal por paciente com cardiomiopatia seria de R\$ 65.746,80;</p> <p>g) Proposta de custo de tratamento por paciente com cardiomiopatia no SUS. Considerando as informações dos itens “d” e “f” a empresa propôs para incorporação do tafamidis meglumina, um custo de tratamento por paciente que equivale a 3 drágeas por dia (R\$ 49.436,70) e não quatro drágeas por dia (R\$ 65.746,80).</p> <p>Considerando essas informações, na prática, a empresa está propondo uma redução de 25% no custo de tratamento de um paciente com cardiomiopatia, considerando-se o atual contrato do tafamidis meglumina já adquirido pelo Ministério da Saúde para tratamento da PAF. Essa proposição resultará numa redução de, aproximadamente, R\$ 273 mil no custo de tratamento, por paciente, por ano. Todavia, a empresa entende que, no processo de decisão pelo Ministério da Saúde, o mais adequado seria discutir o impacto orçamentário e menos o preço unitário do medicamento, visto que a proposta reduz percentual significativo sobre o custo de tratamento dos pacientes com cardiomiopatia. Mesmo assim, no contexto do impacto para o SUS, para garantir maior previsibilidade orçamentária para o Ministério da Saúde, a Wyeth está aberta a discutir um potencial acordo, de forma a minimizar o grau de incerteza em relação à população elegível, crítica da CONITEC.”</p>	<p>A SE da Conitec mantém argumentos referentes ao preço proposto pelo demandante, frente às evidências apresentadas e analisadas neste relatório de recomendação. Cabe ressaltar que potenciais acordos entre a empresa e o Ministério da Saúde, no contexto do impacto orçamentário para o SUS, deverão ser analisados conforme atribuições do Decreto nº 7.646/2011, Capítulo II, Art 15. Diante do exposto, estudos econômicos e propostas de precificação das tecnologias em análise pela Conitec deverão ser protocoladas pela empresa demandante da oferta, entretanto, no âmbito da elaboração deste relatório, não foram recebidas novas propostas de preço para análise nesta SE.</p>

Impacto orçamentário

Uma contribuição acerca do impacto orçamentário foi computada. A seguir (**Quadro 16**), são descritas as objeções enviadas pela empresa demandante, em que cabem comentários da SE da Conitec.

Quadro 16. Contribuição do demandante e avaliação da Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, acerca do impacto orçamentário.

Assunto	Comentário da SE
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “1) dados de prevalência e incidência da insuficiência cardíaca no Brasil, a população elegível pode estar subestimada; 2) As taxas de difusão do medicamento no mercado também são incertas, apesar de robustas, especialmente porque ainda não há protocolo clínico e diretriz terapêutica para a condição clínica”: [...] “como não há disponibilidade de dados de prevalência e incidência da insuficiência cardíaca e, tampouco, na IC decorrente da amiloidose associada à transtirretina no país, empregou-se o melhor método possível para estimar o recurso incremental necessário para incorporar o tafamidis meglumina no SUS, [...] Sobre os critérios adotados, cabem os seguintes comentários adicionais:</p> <p>a) A partir da população brasileira acima de 60 anos estimada oficialmente pelo IBGE, aplicou-se uma prevalência estimada para o ano 1 (1,17%) e outra (2,12%) para os demais anos do horizonte de cinco anos. Sobre essa população, aplicou-se uma taxa de diagnóstico de 60% considerando a complexidade do diagnóstico desses pacientes e a heterogeneidade na gestão local do sistema público de saúde.</p> <p>b) Cumpre informar que a CONITEC já tinha se deparado com a limitação de dados brasileiros nesta área e, para isso, utilizou/ratificou essas mesmas taxas em seu relatório nº 454/2019 de recomendação final positiva do medicamento sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida, publicado em agosto de 2019.</p> <p>c) Os demais parâmetros clínicos foram extraídos da literatura científica internacional, como percentual de pacientes com fator de ejeção preservada (43,10%), seguido do percentual de pacientes que apresenta depósitos amiloides (13%), e, finalmente, o percentual de pacientes em classe NYHA II (58,0%) e NYHA III (20,9%). Esses dados estão bem consolidados na literatura e parecem razoáveis na aplicação de modelos de impacto orçamentário desse tipo;</p> <p>d) Sobre a participação do tafamidis meglumina no SUS, foi proposto uma taxa de difusão inicial de 40% finalizando com 80% no quinto ano da incorporação; portanto, taxas essas razoáveis em se tratando de doença rara, com necessidade de estruturação dos serviços especializados, capacitação dos profissionais de saúde e organização da atenção ao cuidado dos pacientes.</p> <p>e) É preciso salientar que esta taxa de difusão pode ser redefinida de acordo com a publicação de um PCDT específico, visto que tal documento pode estabelecer todas as condições de indicação e uso do medicamento no SUS.</p> <p>Feitas essas considerações, a empresa entende que o número estimado de pacientes para ser tratado com tafamidis meglumina no SUS, apesar de possíveis incertezas características de análises desse tipo, se mostra coerente com a população inserida na pergunta de pesquisa. A título de ilustração, é importante ressaltar que no processo de discussão da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento da PAF associada à transtirretina, a empresa também utilizou algumas premissas teóricas para a definição da população alvo. No documento principal, estimou-se que no ano 1 da incorporação, 182 pacientes seriam elegíveis ao tratamento com o medicamento. Considerando-se os dados disponíveis pelo DATASUS, via TABNET, no período de outubro de 2019 a outubro de 2020 (primeiro ano da incorporação), foram tratados em média, 126 pacientes por mês e 179 pacientes somente em outubro de 2020 (último dado disponível).”</p>	<p>A SE mantém argumentação referente aos dados de prevalência e incidência da insuficiência cardíaca utilizados nos cálculos do impacto orçamentário, uma vez que ainda permanecem incertezas quanto à evidência clínica para a condição avaliada. É importante reiterar que esta SE considera as taxas de difusão apresentadas robustas, no entanto, estas permanecem dúbias, pelo exposto acima.</p>

Contribuição além dos aspectos citados

Uma contribuição acerca do impacto orçamentário foi computada. A seguir (**Quadro 17**), são descritas as objeções enviadas pela empresa demandante, em que cabem comentários da SE da Conitec.

Quadro 17. Contribuição do demandante e avaliação da Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, além dos aspectos citados.

Assunto	Comentário da SE
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “experiência internacional”: [...] “sobre as avaliações do NICE, cabem os seguintes comentários:</p> <p>a) O relatório final do NICE publicado em outubro de 2020, portanto após a submissão do dossiê de incorporação à CONITEC, ainda está em discussão e pode ser alterado, visto que outras sessões de análise ainda estão previstas para ocorrer, porém sem data oficial para acontecer. Especificamente sobre as análises do NICE, cabem os comentários na sequência.</p> <p>b) O Comitê considerou que o ensaio clínico fase III denominado ATTR-ACT e sua subanálise foram adequados para a tomada de decisão;</p> <p>c) O Comitê também concluiu que tafamidis meglumina poderia ser considerado mais eficaz do que o placebo a partir das evidências apresentadas, ou seja, pacientes tratados com tafamidis meglumina apresentaram superioridade nas taxas de redução de mortalidade e de hospitalização, com significância estatística;</p> <p>d) O Comitê de especialistas argumentou que o tafamidis meglumina reduziu significativamente a mortalidade e a hospitalização relacionadas a doenças cardiovasculares. Contudo, na análise de subgrupos, apontou que essas reduções foram significativas no grupo de pacientes com NYHA I/II, mas parece que não foram significativas nos pacientes com NYHA III. A empresa argumentou que o número reduzido de pacientes na análise de subgrupo não permite essa análise, visto a perda do poder estatístico das comparações. Este argumento foi aceito pelo comitê do NICE, onde ressaltaram também que, apesar da incerteza no grupo NYHA III, o medicamento reduziu as taxas de mortalidade e hospitalização por causas cardiovasculares e poderia ser encorajadora em pacientes com prognóstico ruim e, portanto, mais graves.</p> <p>Dito isso, é importante ressaltar que não é possível estabelecer relação entre as decisões adotadas pelas diferentes agências de ATS, visto que o processo de tomada de decisão é complexo e envolve diversos fatores locais, como técnico/científico, político, social, orçamentário, presença oficial de limiar de custo-efetividade para a incorporação, entre outros. Todavia, do ponto de vista técnico/científico e considerando as informações públicas dos relatórios de avaliação, essas agências consideram que o tafamidis meglumina reduz a taxa de mortalidade e hospitalização em pacientes com cardiomiopatia associada à transtirretina, ou seja, mesmo em situação clínica rara, a evidência disponível foi gerada para observar resultados em desfechos altamente relevantes do ponto de vista da prática clínica.”</p>	<p>A SE acatou os comentários acerca da continuidade das análises do NICE, sobre o medicamento tafamidis meglumina, ratificando o texto da seção “8. Recomendações de outras agências de ATS”, deste relatório com a informação de que o tema ainda está em discussão naquela Agência. Cabe ressaltar que esta seção do relatório tem caráter informativo das recomendações em ATS de outras agências pelo globo, não sendo possível estabelecer relação entre estas decisões em saúde e o processo de avaliação de tecnologias em saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde.</p>
<p>Trecho de documento técnico da Wyeth, sobre “monitoramento do horizonte tecnológico”: [...] “Em seu relatório, a CONITEC informou que quatro outros medicamentos (acoramidis, eploterseno, patisirana e vutrisirana) estão em processo de desenvolvimento e, portanto, com potencial de uso para tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina. Nenhum desses medicamentos possui registro no FDA, EMA e ANVISA, exceto o patisirana. Sobre os aspectos desse último medicamento, seguem alguns comentários para possível ajuste no relatório final da CONITEC:</p> <p>a) Segundo a bula oficial aprovada em 26 de fevereiro de 2020 pela Anvisa, o medicamento patisirana (Onpatro, laboratório Alnylam Pharmaceuticals) está registrado no Brasil para tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) com polineuropatia em estágio 1 ou 2 e não para cardiomiopatia associada à transtirretina;</p> <p>b) Segundo as informações constantes do clinicaltrials.gov, consultadas no dia 8 de janeiro de 2021, para o tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina, o ensaio clínico fase III controlado por placebo denominado APOLLO-B ainda está em fase de recrutamento e estima a inclusão de 300 pacientes. Portanto, o ensaio clínico concluído e informado pela CONITEC, não se trata da indicação específica para cardiomiopatia.</p> <p>Com base nessas informações e, conforme apresentado no documento principal, o tafamidis meglumina é o único medicamento aprovado no país para tratamento específico desta condição clínica rara.”</p>	<p>Para a seção de MHT, do Relatório de Recomendação da Conitec, são consideradas tecnologias com estudos de eficácia em fases avançadas de desenvolvimento ou recém-registradas (até 2 anos) para a condição clínica objeto do relatório de recomendação. A tecnologia patisirana foi incluída no horizonte tecnológico deste relatório pelo fato de ter sido identificada no ClinicalTrials.gov um estudo (NCT03997383) fase 3 em andamento para amiloidose transtirretina (ATTR) com cardiomiopatia. No entanto, percebe-se que houve um equívoco ao se mencionar que tal tecnologia já possuía registro nas agências reguladoras Anvisa, FDA e EMA para a indicação clínica objeto do relatório de recomendação, visto que o registro</p>

atual nas agências mencionadas para este medicamento se refere a indicação distinta. Diante disso, a SE retificou a informação no relatório.

Estudos anexados ao formulário técnico-científico

Os estudos anexados nas contribuições do formulário técnico científico estão dispostos no **Quadro 18**, com motivos de exclusão para análise.

Quadro 18. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científicas, durante consulta pública nº70/2021.

Autor	Título	Situação
Benson et al., 2018	Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – intervenção
Cruz et al., 2019	Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)	Não incluído – tipo do estudo e intervenção não contemplam pergunta PICO – análise <i>post hoc</i>
Cruz, 2018	Raízes da História da PAF. Uma Doença entre Dois Mundos. Os primórdios da luta contra a Polineuropatia Amiloidótica Familiar no Brasil e em Portugal.	Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – referência não indexada
Maurer et al., 2018	Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Estudo já contemplado na análise do relatório.
Maurer et al., 2018	Efficacy of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the ATTR-ACT Trial: Sensitivity Analyses Further Support the Primary Results	Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – pôster
Maurer et al., 2019	Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis	Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – consenso de <i>experts</i>
Ministério da Saúde, 2018	Portaria Conjunta nº 22, de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar.	Não incluído – tipo de documento
Pinto et al., 2019	Late-onset hereditary ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy: Characterization of Brazilian subjects from the THAOS registry☆	Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população
Quarta e Solomon, 2018	Stabilizing Transthyretin to Treat ATTR Cardiomyopathy	Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – editorial
Schmidt et al., 2019	Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy	Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população

Solomon et al, 2019	Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis Analysis of the APOLLO Study	Não incluído – tipo do estudo e intervenção não contemplam pergunta PICO – análise <i>post hoc</i>
Witteles et al., 2019	Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice	Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – revisão narrativa
Wyeth, 2021	Documento técnico de evidências clínicas e econômicas.	Análise descrita nos subtópicos “evidência clínica”, “avaliação econômica” e “impacto orçamentário” das contribuições técnico-científicas (Seção 12.1)

12.2 Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas 303 contribuições de experiência ou opinião, no entanto, apenas 199 foram avaliadas, pois 104 eram contribuições em branco. Dentre as 199 contribuições, 198 foram de pessoas físicas e 01 de pessoa jurídica, representada por Grupo/associação/organização de pacientes. Quatro contribuições informaram concordar com a recomendação preliminar da Conitec, 12 não concordaram e não discordaram e 183 discordaram da decisão.

[Perfil dos participantes](#)

As características demográficas das pessoas físicas (n = 199) estão descritas na tabela a seguir:

Quadro 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião.

Características	Número absoluto	%
Sexo		
Feminino	124	62
Masculino	75	38
Cor ou etnia		
Amarelo	0	0
Branco	164	83
Indígena	0	0
Pardo	31	16
Preto	3	1
Faixa etária		
Menor de 18 anos	2	1
18 a 24 anos	2	1
25 a 39 anos	76	38
40 a 59 anos	91	46
60 anos ou mais	26	14



Regiões brasileiras

Norte	4	2
Nordeste	16	8
Sul	73	36
Sudeste	89	45
Centro-Oeste	16	8
País estrangeiro	1	1

Discordaram da recomendação preliminar

Foram analisadas 183 contribuições que discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Os principais temas citados se referiram a eficácia do tafamidis meglumina, falta de outro medicamento como opção terapêutica, alto custo e inacessibilidade de tratamento particular, uso insuficiente de tafamidis 20mg para a cardiomiopatia, maior eficácia *versus* transplante e direito à saúde, enquanto dever do Estado.

Algumas contribuições:

“Sou transplantado cardíaco, faço uso de Tafamidis de 20 mg conforme alguns exames essa dosagem não está sendo suficiente pra compater a amiloidose TTR. Preciso o quanto antes da dosagem de 80 mg”

“Frente a uma doença que não apresenta nenhum tratamento preventivo, e que pode levar à uma falência cardíaca ou uso permanente de marca-passo cardíaco, uma droga que atua reduzindo os depósitos de amiloide no tecido cardíaco, será muito importante para o prognóstico da doença cardíaca, independente da idade.”

“A cardiomiopatia amilóide por transtiretina mutada ou selvagem, no espectro de etiologias da insuficiência cardíaca, acomete pacientes idosos e apresenta elevada mortalidade. Seu fenótipo predominante envolve a IC com fração de ejeção preservada, entidade que até o presente momento não apresentava estratégias capazes de superar o tratamento convencional; no entanto, no contexto da cardiomiopatia amilóide pela transtiretina o tafamidis, atuando diretamente através da estabilização do tetrâmero da transtiretina, reduz a deposição da proteína amilóide no coração e conseqüentemente a progressão da cardiomiopatia, o que foi demonstrado no estudo multicêntrico, randomizado, placebo controlado, reduzindo em 30% o risco de óbito e também em 32% o risco de hospitalização por causa cardiovascular. Desta forma, levando em consideração a gravidade da doença e o benefício demonstrado pela droga, a disponibilização do tafamidis deveria ser reconsiderada pela CONITEC.”

“[...] O transplante de fígado em conjunto com o transplante de coração é uma opção apenas para alguns casos do tipo hereditário da cardiomiopatia amiloide. No entanto, esse transplante não é uma alternativa viável para a maioria dos pacientes devido à escassez de órgãos de doadores, à idade avançada da maioria dos indivíduos afetados, dentre outros fatores. [...]”

Dentre as 183 contribuições, 51 participantes informaram ter alguma experiência com o tafamidis 20mg, como profissional de saúde (n = 19), cuidador ou responsável (n = 22) ou paciente (n = 10). Em geral, os pontos positivos com o uso do tafamidis meglumina, indicados por esses participantes, foram: melhora funcional cardíaca, melhora das náuseas, diarreias, vômitos e fraqueza muscular, retorno a atividades laborais, melhora da hipotensão ortostática e ganho de peso.

[Concordaram com a recomendação preliminar](#)

Foram recebidas quatro contribuições que concordaram com recomendação preliminar da Conitec, no entanto, depois da análise destas contribuições constatou-se que os participantes se confundiram e opinaram de forma errônea, sendo estes, em verdade, discordantes da recomendação preliminar da Conitec.

[Não concordaram e não discordaram com a recomendação preliminar](#)

Foram recebidas 12 contribuições que não concordaram e não discordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Os principais comentários se referiram a direito a saúde, considerando que tafamidis é a única opção terapêutica, no entanto, do ponto de vista de gestor, comentários a respeito do alto custo do medicamento foram versados. Uma contribuição:

“Como profissional na área de saúde (cardiologista) que atende paciente com cardiomiopatia Amiloidótica, como cuidador da saúde do paciente, discordo, pois se temos uma opção terapêutica mesmo que não robusta, mas é a que temos e a evolução do paciente cardiopata inexoravelmente é a morte, não tenho outro raciocínio clínico. Concordo do ponto de vista de gestor no que refere a preço”

[Estudos anexados ao formulário de experiência e opinião](#)

Os estudos anexados nas contribuições do formulário de experiência ou opinião estão dispostos no **Quadro 20**, com motivos de exclusão para análise.

Quadro 20. Material anexado no formulário de contribuições de experiência ou opinião, durante consulta pública nº70/2021.

Autor	Título	Situação
Correia e Fernandes, 2020	Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP)/Amiloidose cardíaca	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – referência não indexada
Emdin et al, 2018	Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – revisão narrativa
Kazi et al, 2020	Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – estudo econômico
Kazi et al, 2020	Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – estudo econômico
Maurer et al, 2018	Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Estudo já contemplado na análise do relatório.
Nativi-Nicolau et al, 2020	Tafamidis free acid 61mg in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – pôster
Nawarskas e Shephard, 2020	Tafamidis: A Novel Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – revisão narrativa
Park et al, 2020	Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Não incluído – tipo de estudo não contempla pergunta PICO – revisão narrativa

12.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de incorporação do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, foram majoritariamente contra a recomendação preliminar da Conitec, de não ampliação de uso do medicamento no SUS.

As argumentações destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema e reitera que o medicamento se trata de única opção terapêutica disponível. O fabricante do medicamento, e demandante do processo de incorporação, enviou documento técnico com contribuição acerca do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), Recomendações de outras agências de ATS e objeções acerca das evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. Coube à SE da Conitec retificar a seção de MHT, no que diz respeito ao registro do medicamento patisirana. No entanto, não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise das evidências apresentadas no relatório.



13. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do plenário presentes na 95ª reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de março de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, tafamidis meglumina para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade. Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 595/2021.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 10, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade.

Ref.: 25000.111476/2020-58, 0019598076.

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

Art. 1º Não incorporar o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

15. REFERÊNCIAS

1. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* [Internet]. 2020 Sep 14;joim.13169. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13169>
2. Hazenberg BPC. Amyloidosis. A clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):323–45.
3. Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2017 Jan 24;12(1):277–304. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-052016-100200>
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872–91.
5. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* [Internet]. 2018 Oct 2;25(4):215–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2018.1549825>
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1–18.
7. Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* [Internet]. 2007 Jan;35(1):116–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20644>
8. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid* [Internet]. 2012 Jun 1;19(sup1):65–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2012.673183>
9. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The Amyloidogenic V122I Transthyretin Variant in Elderly Black Americans. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 1;372(1):21–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1404852>
10. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-Sequence Transthyretin (Isoleucine 122) in Late-Onset Cardiac Amyloidosis in Black Americans. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Feb 13;336(7):466–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199702133360703>
11. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2010;52(4):347–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.007>
12. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile Systemic Amyloidosis Presenting With Heart Failure. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Jun 27;165(12):1425. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.12.1425>
13. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. *Am J Med* [Internet]. 1983 Oct;75(4):618–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934383904436>
14. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 Mar 12;2(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000098>
15. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2012 Sep 4;126(10):1286–300. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>
16. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Apr 1;93(4):476–82. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.2006.089656>
17. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018: Aprova o Protocolo Clínico e

- Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar [Internet]. 2018. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf
18. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. 2018.
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 2.600, de 21 de outubro de 2009: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
 20. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Transplantation* [Internet]. 2015 Sep;99(9):1847–54. Available from: <http://journals.lww.com/00007890-201509000-00018>
 21. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* [Internet]. 2011 Jun 18;18(sup1):193–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2011.574354072>
 22. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid* [Internet]. 2011 Dec 14;18(4):200–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2011.615872>
 23. Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermark P, Lindqvist P, Suhr OB. Amyloid Fibril Composition as a Predictor of Development of Cardiomyopathy After Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Transplant J* [Internet]. 2012 May;93(10):1017–23. Available from: <http://journals.lww.com/00007890-201205270-00010>
 24. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid*. 2011 Jun;18(sup1):193–5.
 25. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2017 May 9;22(3):317–27. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10741-017-9601-z>
 26. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Vindaquel® (tafamidis meglumina) [Bula] [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 8]. p. 1–19. Available from: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Vyndaquel_Profissional_de_Saude_15.pdf
 27. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16.
 28. IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2011 Breve análise da mortalidade no período 2000-2011 [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 8]. p. 4–29. Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2018.pdf
 29. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2019;26(6):2065–123. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6>
 30. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, Schwartz JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. *Clin Med Insights Cardiol*. 2017;11:0–3.
 31. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes. *Circ Hear Fail*. 2015;8(3):519–26.
 32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;44898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.44898>
 33. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk

- of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12;i4919. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>
34. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1245–55.
 35. MCHORNEY CA, JOHNE W, ANASTASIAE R. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Med Care*. 1993 Mar;31(3):247–63.
 36. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. Available from: file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf
 37. Saccomann ICR da S, Cintra FA, Gallani MCBJ. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2010 Jul;128(4):192–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802010000400003&lng=en&tlng=en
 38. Saccomann ICRS, Cintra FA, Gallani MCBJ. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure—Brazilian version—in the elderly. *Qual Life Res* [Internet]. 2007 Aug 30;16(6):997–1005. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-007-9170-z>
 39. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 2]; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20150031>
 40. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018 Mar 20;137(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000558>
 41. Villacorta H, Saenz-Tello BF, Santos EB dos, Steffen R, Wiefels C, Lima LC, et al. Disfunção renal e anemia em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida versus normal. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 Mar;94(3):378–84. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 42. Mirzoyev SA, Edwards WD, Mohammed SF, Donovan JL, Roger VL, Grogan DR, et al. Cardiac Amyloid Deposition is Common in Elderly Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2010;122:A17926.
 43. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* [Internet]. 2006 Feb;151(2):444–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870305005211>
 44. MAS C, SM de A, M W. Causas de mortalidade em idosos: Estudo de seguimento de nove anos. *Geriatr Gerontol*. 2007;1(1):14–20.
 45. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado 26 de novembro de 2020. Disponível em: www.cortellis.com.
 46. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
 47. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
 48. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
 49. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: www.fda.gov.
 50. COELHO, T. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *The New England journal of medicine*, v. 369, n. 9, p. 819–29, 2013.

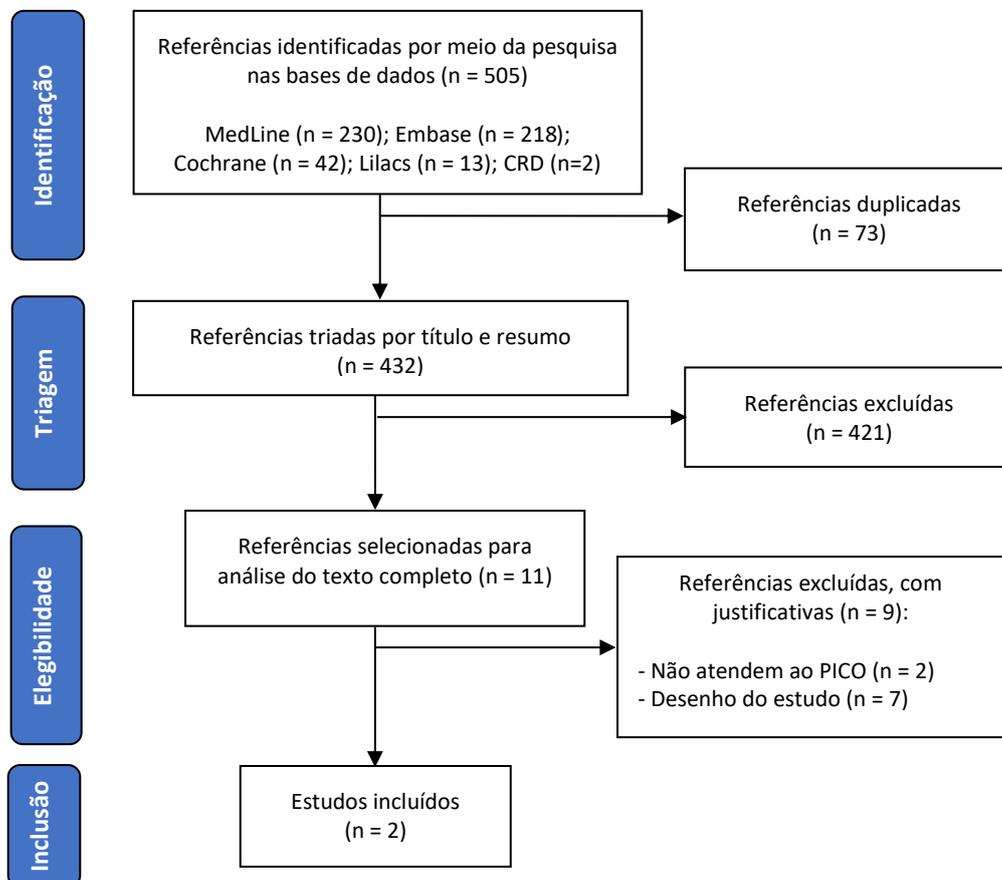


51. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis Highly specialised technologies guidance [HST10]Published date: 14 August 2019. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10>
52. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/patisiran>
53. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.

Quadro 21. Estratégias de busca empregadas nas bases de dados para seleção de estudos.

Base	Estratégia de busca	Resultados	Data
MedLine	("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Transthyretin Amyloidosis" OR "hereditary transthyretin amyloidosis" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis" OR "Amyloidosis, Familiar" [Mesh] OR "Amyloidoses, Familiar" OR "Familial Amyloidoses" OR "Familial Amyloidosis" OR "Amyloidosis, Hereditary" OR "Amyloidoses, Hereditary" OR "Hereditary Amyloidoses" OR "Hereditary Amyloidosis" AND "tafamidis" [Supplementary Concept] OR "tafamidis" OR "Vyndamax" OR "Vyndaqel" OR "FX1006A" OR "FX-1006A" OR "tafamidis meglumine"	230	25/09/2020
Embase	#1 'amyloidosis'/mj OR 'heart amyloidosis'/exp OR 'heart amyloidosis'/de OR 'familiar amyloidosis'/exp OR 'familiar amyloidosis'/de #2 'tafamidis'/exp OR 'tafamidis'/de #3 #1 AND #2	218	09/09/2020
Lilacs	(tw:("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar"))	13	09/09/2020
CRD	MeSH DESCRIPTOR Amyloidosis, Familiar EXPLODE ALL TREES	2	09/09/2020
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Amyloidosis, Familiar] explode all trees	42	09/09/2020

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


Figura 7. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Quadro 22. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Gamino, 2019	Tafamidis Increases Serum TTR (Prealbumin) Levels in both ATTRh and ATTRwt Cardiac Amyloidosis.	Resumo de congresso - pôster
Gospodinova, 2017	Cardiomyopathy and peripheral polyneuropathy progression in patients with hereditary transthyretin-related amyloidosis associated with Glu89Gln mutation treated with tafamidis	Resumo de congresso - pôster
Cortese, 2014	Clinical and demographic aspects of ATTR amyloidosis: Genetic heterogeneity, prognostic markers and novel therapeutic approaches	PICO
Avsar, 2013	Transthyretin associated hereditary amyloidosis in a German cohort	PICO
Falk, 2011	Tafamidis Stabilizes Transthyretin and Improves Clinical Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Resumo de congresso - pôster
Silva, 2012	Follow-up of transthyretin amyloidosis patients with liver transplants or receiving tafamidis treatment as documented in THAOS: the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey	Resumo de congresso - pôster
Rapezzi, 2006	[The ATTR-ACT trial]	Editorial
Adams, 2020	Hereditary transthyretin amyloidosis: current treatment	Revisão narrativa
Cruz, 2019	Tafamidis for autonomic neuropathy in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis: a review	Revisão narrativa

Tabela 12. Termos utilizados nas estratégias de busca, do demandante, em cada uma das bases de dados pesquisadas.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	Amyloidosis, Familiar	-
MEDLINE via PUBMED	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Transthyretin Amyloidosis" OR "hereditary transthyretin amyloidosis" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis"	"tafamidis" [Supplementary Concept] OR "Vyndamax" OR "Vyndaqel" OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A" OR "tafamidis meglumine"
LILACS	"Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar"	"tafamidis meglumine" OR "tafamidis meglumina" OR "Vyndaqel"
CRD	(Amyloidosis, Familiar)	-

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

Tabela 13. Estratégias de busca, do demandante, empregadas nas respectivas bases de dados para seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

PUBMED
<ul style="list-style-type: none"> BUSCA SIMPLES ("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR "Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related" OR "Transthyretin Amyloidosis" OR "hereditary transthyretin amyloidosis" OR "Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis") AND ("tafamidis" [Supplementary Concept] OR "Vyndamax" OR "Vyndaqel" OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A" OR "tafamidis meglumine")
Resultados: 109 citações
LILACS
<ul style="list-style-type: none"> BUSCA SIMPLES (tw:("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar")) AND (tw:("tafamidis meglumine" OR "tafamidis meglumina" OR "Vyndaqel"))
Resultado: 1 citação
CRD
<ul style="list-style-type: none"> BUSCA SIMPLES (Amyloidosis, Familiar)
Resultados: 2 citações
COCHRANE
<ul style="list-style-type: none"> BUSCA SIMPLES Amyloidosis, Familiar
Resultados: 10 citações

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

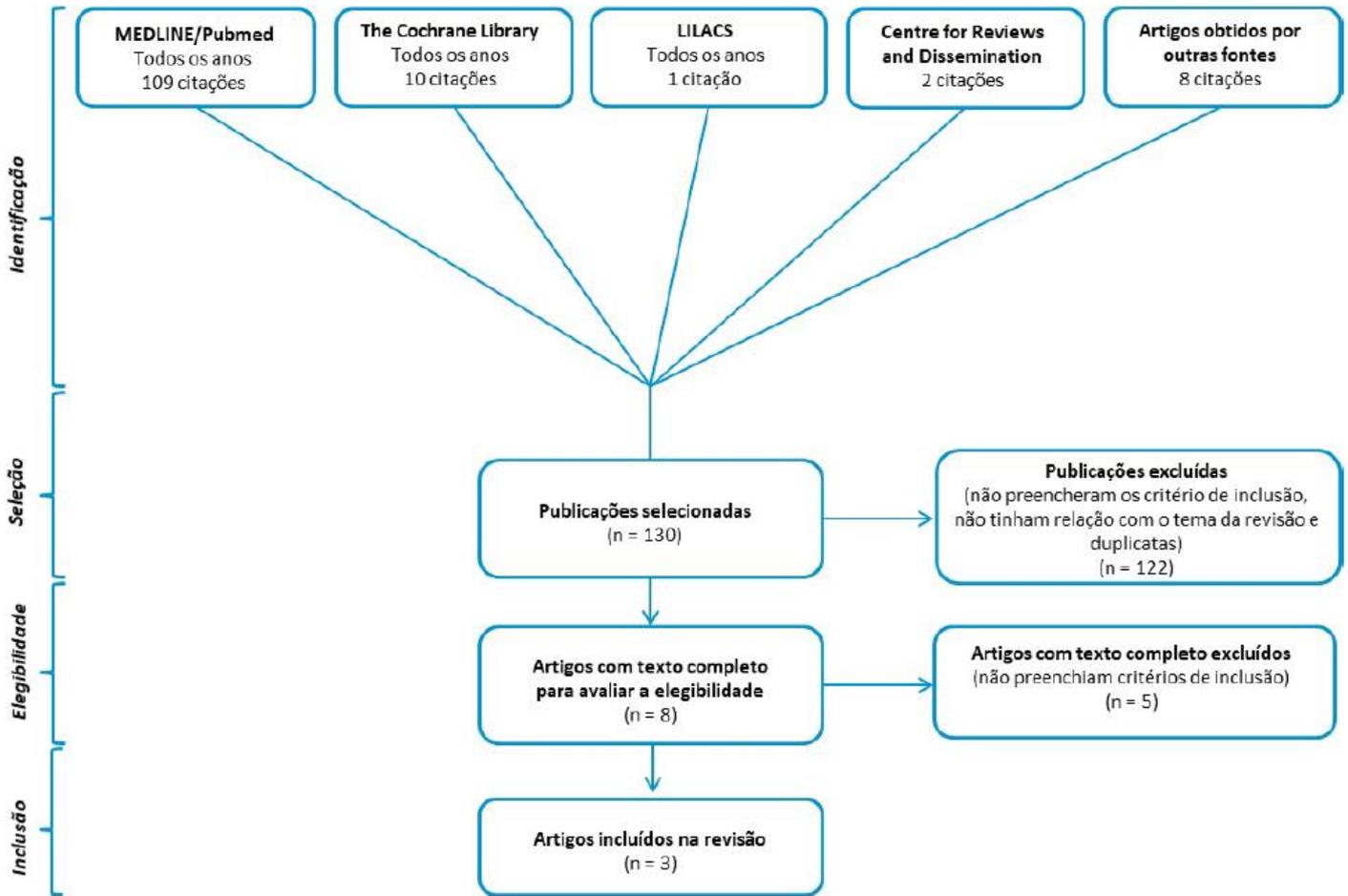


Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos clínicos apresentado pelo demandante.

Tabela 14. Estudos incluídos para análise, pelo demandante.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Maurer <i>et al.</i>	<i>Circulation: Heart Failure</i>	2015	(80)
Sultan <i>et al.</i>	<i>Clinical Medicine Insights: Cardiology</i>	2017	(81)
Maurer <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2018	(79)

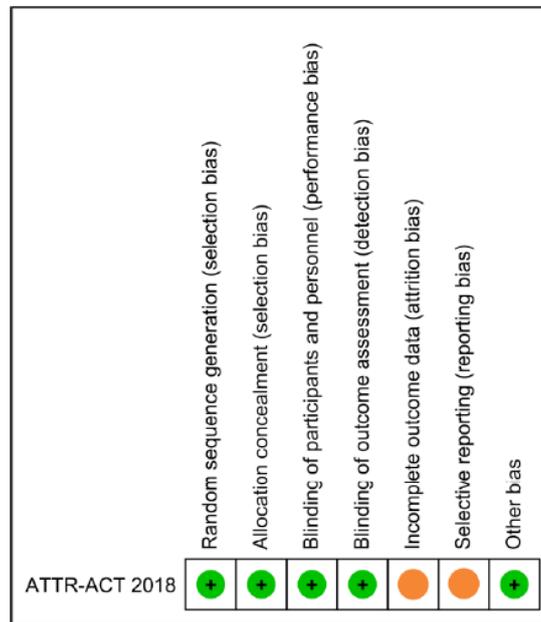


Figura 9. Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática do demandante.

Nota: A cor laranja foi utilizada para representar que a avaliação destes vieses difere para o desfecho primário ou o estudo como um todo. Considerando o desfecho primário do estudo e seus componentes (mortalidade e internação por causas cardiovasculares), ambos os critérios para viés de atrito e viés de relato apresentariam baixo risco. Entretanto, como os desfechos secundários não incluem toda a população randomizada e há desfechos previstos em protocolo cujos resultados não foram reportados, o estudo como um todo apresenta alto risco de viés para ambos os critérios de viés de atrito e viés de relato.

Tabela 15. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, apresentado pelo demandante.

Desfecho	Tafamidis meglumina versus placebo
Desfecho primário combinado (mortalidade por ou frequência de hospitalizações cardiovasculares - Método de Finkelstein-Schoenfeld)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidade por todas as causas	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Hospitalizações por causas cardiovasculares	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Capacidade funcional (variação no TC6')	⊕⊕⊕○ MODERADA*
Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)	⊕⊕⊕○ MODERADA*
Tempo até primeira hospitalização por causas cardiovasculares (post-hoc)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Incidência de quaisquer EA	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Incidência de EA graves	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Incidência de EA severos	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Interrupção do tratamento devido a EA	⊕⊕⊕○ MODERADA†

Nota: Critérios para redução da qualidade da evidência: *Risco de viés (devido a alto risco de viés de atrito); †Imprecisão.

