

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 795

Dezembro/2022

Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade

2022 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Análise crítica

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Fernanda D'Athayde Rodrigues - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thais Conceição Borges

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A 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 em Saúde (DGITS/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 Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) 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 de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

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 DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação 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. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0	26
Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase II seguindo os critérios do ROBINS-I.....	27
Figura 3. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante	32
Figura 4. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.....	38
Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante ..	38
Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos realizada pelo demandante de eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III, acima de 60 anos de idade.	68
Figura 7. Fluxograma do processo de seleção dos estudos	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca completas.....	19
Tabela 2. Estratégias de busca completas realizadas pela SE	20
Tabela 3. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica do relatório para avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia	29
Tabela 4. Preço proposto para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg no SUS, no modelo de redução anual, e o consequente custo de tratamento por paciente, por mês, no período de cinco anos	36
Tabela 5. Comparação entre os custos de tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por paciente por mês e por ano, considerando o preço praticado pelo Ministério da Saúde no último contrato e mantido durante todo o período da análise, e a proposta para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg, no modelo de redução anual, em cinco anos	36
Tabela 6. 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.....	36
Tabela 7. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística	37
Tabela 8. Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2022 a 2026.....	40
Tabela 9. Estimativa da população com CM-TTR elegível ao tratamento com tafamidis meglumina	40
Tabela 10. População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, em horizonte temporal de cinco anos	41
Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com CM-TTR, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de cinco anos	42
Tabela 12. Estimativa da economia para o Ministério da Saúde com aquisição do tafamidis meglumina 20mg para tratamento da PAF-TTR, em cinco anos, considerando-se a proposta de preço para a ampliação de seu uso para tratamento da CM-TTR. Cenário 1.....	42
Tabela 13. Estimativa da economia para o Ministério da Saúde com aquisição do tafamidis meglumina 20mg para tratamento da PAF-TTR, em cinco anos, considerando-se a proposta de preço para a ampliação de seu uso para tratamento da CM-TTR. Cenário 2.....	43
Tabela 14. Estimativa de preço unitário a ser praticado pelo MS em cinco anos para o tafamidis meglumina, considerando o atual contrato.	43
Tabela 15. Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 77, de acordo com a origem.....	51
Tabela 16. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 77, no formulário técnico-científico. ..	51
Tabela 17. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 77, de acordo com a origem.	61
Tabela 18. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 77, no formulário de experiência ou opinião.	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Quadro de classificação de acordo com o sistema NYHA	13
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. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.....	21
Quadro 6. Qualidade das evidências (GRADE)	28
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 8. Incidência mensal de eventos adversos conforme o estudo ATTR-ACT (24), considerados pelo demandante .	33
Quadro 9. Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da CM-TTR, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (24).....	33
Quadro 10. Incidência e tempo médio de internação para pacientes com CM-TTR de acordo com comparador, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (24)	34
Quadro 11. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante.....	34
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (TTR) .	46
Quadro 13. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos	70

Sumário

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE QUADROS	5
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
4.1.1 Classificação NYHA (New York Heart Association).....	12
4.2 Tratamento recomendado	13
4.3 Recomendações anteriores da Conitec	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. Efeitos desejáveis da tecnologia	25
6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	25
6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos	26
6.3.4. Qualidade da evidência.....	27
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.....	36
7.1.4 Limitações da avaliação econômica	39
7.2. Análise de impacto orçamentário.....	39
7.2.1 População elegível	39
7.2.2 Custos de tratamento	41
7.2.3 Resultados.....	41
7.2.4 Limitações da análise de impacto orçamentário	43
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	49
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	49
13. CONSULTA PÚBLICA.....	50
Contribuições técnico-científicas.....	50
Perfil dos participantes	50
Evidências clínicas	52
Avaliação Econômica	55
Impacto Orçamentário.....	56
Contribuição além dos aspectos citados	60
Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec	60
Contribuições sobre experiência ou opinião	60
Perfil dos participantes	60
Experiência com a tecnologia	62
Experiência como paciente.....	62
Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente.....	62
Experiência como profissional de saúde.....	62
Experiência com outra tecnologia	63
14. RECOMENDAÇÃO FINAL	63
15. DECISÃO	64
16. REFERÊNCIAS	64
ANEXO 1.....	68
ANEXO 2.....	69

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 25 de abril de 2022, 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 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 (Vyndaqel®)

Indicação: Tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do 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 e sistêmicas que são 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.

Pergunta: Qual a eficácia, efetividade, 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 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 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.

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. 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\$ 473.457,61 e R\$ 369.124,83, respectivamente, por paciente, em um horizonte temporal lifetime de 25 anos.

Avaliação de impacto orçamentário: 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 foi calculado um impacto orçamentário no cenário de referência de R\$ 19,8 milhões no primeiro ano após incorporação do medicamento no SUS e, em um horizonte de temporal de 5 anos, e um total acumulado de aproximadamente R\$ 721,7 milhões em cinco anos.

Experiência internacional: NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e SMC (Scottish Medicines Consortium) não recomendam o uso de tafamidis meglumina para tratamento de CM-TTR de tipo selvagem ou hereditária em adultos. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) e 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.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III. A busca foi realizada no dia 12 de setembro 2022. Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sites eletrônicos das referidas agências sanitárias. Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se seis tecnologias para compor o esquema terapêutico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina.

Considerações finais: As evidências analisadas foram identificadas de qualidade baixa a alta. Quanto aos desfechos, no ECR os pacientes tratados com o tafamidis meglumina 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. 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\$ 473.457,61 e R\$ 369.124,83, 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\$ 19.828.700,39 no primeiro ano de incorporação do tafamidis e um acumulado de R\$ 721,7 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 24/2022 foi aberta de 12/05/2022 a 22/05/2022 e três pessoas se inscreveram. A participante descreveu aspectos da sua experiência pessoal e da sua família com a amiloidose hereditária, destacando os impactos da manifestação da doença para o grupo familiar, tanto do ponto de vista físico quando emocional. Além disso, ressaltou que a disponibilidade de acesso à tecnologia avaliada poderia representar maior expectativa de vida e melhora da qualidade de vida de pacientes com amiloidose cardíaca.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário presentes na 113ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade no SUS. Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, com boa evidência, deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, visto as incertezas relacionadas a população elegível.

Consulta pública: Foram recebidas 643 contribuições, sendo 165 pelo formulário técnico-científico e 478 pelo formulário sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições de cunho técnico-científico recebidas foram contra a recomendação inicial da Conitec. Das contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema 476 foram contra a recomendação preliminar e duas concordaram.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 115ª Reunião Ordinária, no dia 01 de dezembro de 2022, deliberou por unanimidade, recomendar a não incorporação do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 792/2022.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 177, publicada no Diário Oficial da União nº 240, seção 1, página 1119, em 22 de dezembro de 2022.

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A amiloidose sistêmica é um distúrbio de enovelamento de proteínas causado pela deposição extracelular de amiloide levando à disfunção orgânica, sua resistência ao catabolismo resulta em um acúmulo progressivo de amiloide tecidual. (1) A amiloidose por transtirretina (TTR) é um distúrbio sistêmico caracterizado pela deposição extracelular de fibrilas amiloides e compostas por TTR, que é uma proteína de transporte plasmático de tiroxina e vitamina A produzida predominantemente pelo fígado. (2) 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) (3).

Embora a amiloidose TTR seja considerada principalmente uma doença neurológica, o espectro clínico varia amplamente, desde envolvimento neurológico quase exclusivo até uma apresentação estritamente cardiológica em casos esporádicos. (3) Mais de 120 variações, incluindo polimorfismos e mutações no gene da TTR são descritas, sendo a Val30Met a mutação mais comum, cuja idade de início geralmente ocorre aos 30 anos de idade, com polineuropatia marcante (4,5). 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 (6,7).

A amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, o tecido valvar e as artérias coronárias. (8) A cardiomiopatia amiloide associada à TTR, ou CM-TTR, pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil) (3). Os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão (1). Quando a expressão fenotípica da amiloidose TTR é exclusivamente ou predominantemente cardíaca, a situação é muito mais desafiadora. (3)

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 (9-11). 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 (12).

A avaliação cardíaca deve incluir a realização de exames como: eletrocardiograma, ecocardiograma, dosagem de BNP/troponina e, em casos selecionados, ressonância magnética cardíaca, cintilografia com traçadores ósseos e Holter. Para confirmação da amiloidose, a demonstração de depósitos de amiloide por meio de biópsia tecidual é essencial. (3)

4.1.1 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 (13).

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 (13).

4.2 Tratamento recomendado

As opções de tratamento para pacientes portadores de amiloidose associada à TTR são limitantes na prática clínica, o diagnóstico é confirmado por testes genéticos e biópsia, o paciente é avaliado e recomendado para a realização de transplante de fígado, pois este é 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 (3, 14). 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 (15). Além disso, a indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem estar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente. (16)

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 (17). 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 (18,19). A composição da fibrila amiloide também parece prever cardiomiopatia progressiva após o transplante de fígado (20).

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 (21). 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.

A elucidação dos mecanismos que contribuem para o dobramento incorreto da TTR e a formação de fibrilas identificaram a estabilização do TTR-tetrâmero como um evento limitante, levando ao desenvolvimento de várias novas

terapias farmacológicas para pacientes com amiloidose associada à TTR. Agentes estabilizadores de TTR podem ser prescritos em um estágio inicial da doença antes da realização do transplante de fígado ou, potencialmente, atrasando a necessidade do transplante. (22)

Nos últimos anos, o tafamidis meglumina, um medicamento que diminui o depósito de amiloide, o qual é um agente modificador da doença que estabiliza cineticamente a TTR, limita a dissociação do tetrâmero TTR nativo em monômeros, uma etapa crítica na geração de fibrilas, inibindo a formação de fibrilas amiloides TTR.(3,23) Em 2017 essa tecnologia foi incorporada ao Sistema Único de Saúde tratamento (SUS) para tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático. (24)

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

Anteriormente a essa submissão, o tafamidis meglumina para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade foi submetida para avaliação da Conitec, através da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA. Através do relatório técnico nº 600 de março de 2021, tendo como decisão final a não incorporação do tafamidis meglumina, 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 era muito elevado e não 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. (25)

Entre as evidências apresentadas na submissão anterior e a atual, nenhum elemento da pergunta PICO diferiu, ambas consideraram pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), nas classes NYHA II e III sem restrição de comparador. Comparando os dois dossiês apresentados pela empresa citada, não foram encontrados novos estudos clínicos randomizados e/ou revisões sistemáticas comparando os pacientes tratados e não tratados com tafamidis meglumina. (25) A diferença deu-se apenas no número de estudos *post hoc* e análises de subgrupos do estudo ATTR-ACT (26) as quais não foram incluídas nesse relatório por não fazerem partes dos critérios de seleção de estudos aplicados.

Na submissão atual, o demandante replicou o modelo apresentado no relatório técnico nº 600 de 2021, o qual foi apresentado uma análise de custo-efetividade, 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.

A principal alteração no novo dossiê apresentado foi em relação ao preço proposto, o qual contém um desconto do tafamidis meglumina 20mg sobre o preço unitário do último contrato firmado com o Ministério da Saúde (MS), seguido de uma redução anual adicional, ano a ano, no período de cinco anos. A proposta contempla uma redução de 46% no preço do medicamento para o primeiro ano da incorporação, com descontos progressivos adicionais ao ano. Na primeira demanda o demandante considerou o uso de quatro cápsulas diárias, entretanto o custo foi calculado com base em três cápsulas para aplicação do desconto.

Na primeira submissão, o modelo foi desenvolvido com o preço por cápsula de R\$ 547,89 da tecnologia com um custo mensal por paciente de R\$ 49.310,10, o preço foi considerado com base em três cápsulas diárias, o que significa uma diferença de 32% sobre o custo de tratamento mensal, por paciente, em relação ao PMVG 17% e posologia de 4 cápsulas diárias. Nesse modelo o 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.

Nesta nova submissão, com o modelo de redução anual nos primeiros cinco anos, foi considerado o preço por cápsula de R\$ 252,35 no primeiro ano o qual é aplicado um desconto de 46% para o primeiro ano em relação à última aquisição realizada pelo MS em 2021, e ao longo de cinco anos com aplicação do desconto adicional o preço por cápsula será de R\$ 185,05 sendo que, a partir do sexto ano até o final do horizonte temporal, o preço é o mesmo do quinto ano. Nesse modelo o tafamidis meglumina resultou em AVAQ e AVG a partir de custos incrementais de, respectivamente, R\$ R\$473.457,61 e R\$369.124,83 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos.

Em relação ao impacto orçamentário, nesta submissão o impacto orçamentário estimado é de R\$ 19,8 milhões no primeiro ano com um acumulado de aproximadamente R\$ 721,7 milhões em cinco anos. Neste cenário, empregou-se a mesma taxa de acesso à tecnologia em relação ao primeiro pedido de incorporação do medicamento, realizado em agosto de 2020. O impacto orçamentário foi reduzido em 48% devido, especialmente, à proposta reduzida de preço, o que demonstra a importância desse modelo de preço para viabilizar a incorporação do tafamidis meglumina no SUS. Como o tafamidis meglumina está incorporado no SUS para tratamento da PAF-TTR, a ampliação de uso para tratamento da CM-TTR, no modelo de preço proposto, vai proporcionar uma redução dos recursos do MS para a sua aquisição na ordem de R\$ 87 milhões a R\$ 119 milhões, em cinco anos.

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 (27).

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 de 20 mg) uma vez ao dia.
Detentor do registro	Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA
Fabricantes	Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	- Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico. - Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia de tipo selvagem ou hereditária para reduzir mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares.
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tafamidis meglumina ou a qualquer outro excipiente da fórmula.
Precauções	Portadores de Intolerância à frutose: Tafamidis contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. Mulheres com potencial de engravidar: Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tafamidis, e durante um mês após o tratamento, devido à meia-vida prolongada. Gravidez: Não existem dados sobre a utilização de tafamidis em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, portanto, tafamidis não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Amamentação: 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. Fertilidade: 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, (28) Vindaquel® (tafamidis meglumina), 2022

5.1. Preço proposto para a tecnologia

O demandante propõe um modelo que contém um desconto do tafamidis meglumina 20mg sobre o preço unitário do último contrato firmado com o Ministério da Saúde, seguido de uma redução anual adicional, ano a ano, no período de cinco anos. Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) pelo Departamento de Logística em Saúde e inseridas no banco de preços em saúde (BPS) estão apresentados no quadro abaixo. O preço ofertado para o primeiro ano corresponde a um desconto de 46% em relação à última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde em 2021.

Quadro 3. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço unitário praticado pelo MS*	Ano**	Preço unitário proposto pela empresa	Desconto progressivo	PMVG (ICMS 18%) [†]	Preço praticado em compras públicas ^{††}
Tafamidis meglumina	R\$ 469,47	1	R\$ 252,35	46%	R\$ 731,00	R\$ 469,47
		2	R\$ 235,52	50%		
		3	R\$ 218,70	53%		
		4	R\$ 201,88	57%		
		5	R\$ 185,05	61%		

* Preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde no âmbito do contrato nº 251/2021

** Considerando o período de 12 meses completos

[†] Preço de uma cápsula gelatinosa. Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 03/08/2022. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

^{††} Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses (preço de uma cápsula) conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 03/08/2022. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

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, para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS), visto que a tecnologia já é incorporada para o tratamento da polinueropatia amiloidótica familiar em estágio inicial da doença.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se no quadro 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)	Primários: redução da hospitalização e de mortalidade por todas as causas, e qualidade de vida relacionada à saúde Secundários: Perfil de eventos adversos e teste de caminhada de seis minutos
Tipo de estudos	Revisões sistemáticas com e sem meta-análises, ensaios clínicos e estudos de coorte prospectivos e retrospectivos

Pergunta: Qual a eficácia, efetividade e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM), 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 de 60 anos pelos seguintes motivos:

- O ensaio clínico denominado ATTR-ACT (26) incluiu pacientes com idade entre 18 e 90 anos, com média de 75 anos (46 a 88 anos) (grupo tafamidis).
- Considerando que, segundo os dados do IBGE de 2022, a expectativa média de vida do brasileiro ao nascer, é de aproximadamente 77 anos de idade (29), dessa forma a idade de 60 anos como critério de inclusão ao tratamento com tafamidis meglumina é o mais adequado, neste contexto.
- O ensaio clínico ATTR-ACT (26) 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 não ser adequadamente diagnosticada, especialmente, no estágio inicial da doença. (30)

• Pacientes na classe NYHA IV não foram incluídos na proposição de incorporação porque esse era um critério de exclusão do referido ensaio clínico.

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e por meio de estratégias de busca realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) realizadas no dia 04 de abril de 2022. O demandante selecionou 4 referências, conforme fluxograma de seleção (Anexo 1), 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).

As estratégias de busca completas realizada pelo demandante, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca completas

MEDLINE (via PubMed)
"amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "transthyretin amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "hereditary transthyretin amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "cardiomyopathie"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields]
Cochrane CENTRAL
Amyloidosis, Familiar
LILACS
"Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar"

Fonte: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda

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 e critérios de elegibilidade dos estudos levantados pelo demandante.

Considerando a raridade da condição avaliada, as estratégias de busca foram feitas adequadamente de forma sensível visando contemplar estudos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina conforme a proposta da pergunta estruturada pela PICO. Foi realizada uma busca sensível da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de tafamidis meglumina em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes com cardiomiopatia amiloidótica.

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, visto que a busca foi realizada no mês de abril de 2022 e que o demandante não incluiu a busca na base de dados embase. A estratégia de busca realizada pela SE foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**5) e a busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library, LILACS e no portal ClinicalTrials no dia 01 de agosto de 2022.

Dessa forma, a Secretaria Executiva (SE) para realização da busca manteve-se a pergunta PICO estruturada pelo demandante. A estratégia de busca utilizada pela Secretaria-Executiva (SE) da Conitec foi semelhante ao do demandante (tabela 2), o fluxograma de seleção dos estudos e os artigos excluídos da busca com motivos encontram-se no Anexo 2ANEXO 1. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão nos estudos durante a 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;
- ✓ Para avaliação de desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida.

Tabela 2. Estratégias de busca completas realizadas pela SE

MEDLINE (via PubMed)
((((((((((hereditary amyloidosis) OR (Amyloidoses, Familiar)) OR (Familiar Amyloidoses)) OR (Familiar Amyloidosis)) OR (Amyloidosis, Hereditary)) OR (Amyloidoses, Hereditary)) OR (Hereditary Amyloidoses)) OR (Hereditary Amyloidosis)) AND (((((((tafamidis) OR (Vyndamax)) OR (Vyndaqel)) OR (FX 1006A)) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR (tafamidis meglumine))
Cochrane CENTRAL
Amyloidosis, Familiar
LILACS
"Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar"

EMBASE

('familial amyloidosis'/exp OR 'amyloidosis, familial' OR 'amyloidosis, hereditary' OR 'familial amyloidosis' OR 'hereditary amyloidosis') AND 'tafamidis'/exp AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e aos critérios de elegibilidade. No dossiê do demandante observa-se que dentre as quatro referências incluídas, duas eram referentes à análise *post hoc*. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no quadro 5.

Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante

Estudos incluídos pelo demandante	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Maurer et al., 2015 (31)	X	
Maurer et al., 2018 (26)	X	
Hanna et al., 2021		Subanálise do estudo ATTR-ACT
Elliot et al. 2022		Análise <i>post hoc</i> do estudo ATTR-ACT

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pela SE, percebe-se que menos estudos foram incluídos em comparação ao demandante (n = 04), a SE incluiu apenas dois estudos (26, 31). A diferença pode ter ocorrido em função dos critérios de elegibilidade dos estudos analisados pela SE. Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada para responder à pergunta de pesquisa deste relatório, sobre eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com ATTR-CM.

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 os estudos *post hoc*, ressalta-se que análises *post hoc* tem valor limitado e são apenas geradoras de hipóteses. O objetivo do ensaio clínico foi avaliar a segurança e tolerabilidade do uso de tafamidis meglumina em pacientes com CM-TTR, já nos estudos *post hoc* uma extrapolação da análise de sobrevivência e qualidade de vida foi conduzida nos estudos.

6.3. Evidência clínica

Foi incluído nesta análise de evidências um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (26) e um ensaio clínico de fase II, não randomizado, de braço único de tratamento (31).

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] (30) e do SF-36 (31)).

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 12º 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 doze, 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 eventos adversos (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 \(26\)](#)

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 receberam 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 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 meglumina 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 meglumina 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 meglumina e placebo foram avaliados e considerados semelhantes. Também não houve diferença significativa na segurança das duas doses de tafamidis meglumina. 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 meglumina 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.

6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

O estudo de Maurer et al, 2015 (31), apresenta evidências de que o tratamento com tafamidis meglumina resulta na estabilização da TTR em pacientes com TTR-CM. No estudo ATTR-ACT (26) após 30 semanas de tratamento, o uso de tafamidis meglumina promoveu uma redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares em comparação com placebo. O tratamento com tafamidis meglumina também reduziu significativamente o declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida. Esses achados indicam que o tafamidis meglumina é uma terapia eficaz para pacientes com cardiomiopatia amiloide por transtirretina.

6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

As principais preocupações de segurança identificadas para o tratamento com uso de tafamidis meglumina no estudo ATTR-ACT (26) são os eventos adversos que surgiram durante o tratamento que foram geralmente de gravidade leve a moderada, e a descontinuação permanente de tafamidis meglumina ou placebo como resultado de eventos adversos foi menos comum no grupo de tafamidis meglumina do que no grupo placebo. A redução da dose relacionada a eventos adversos foi incomum e os resultados das análises laboratoriais relacionadas à segurança não diferiram entre os grupos tafamidis meglumina e placebo. Tanto diarreia quanto infecções do trato urinário, eventos adversos relatados anteriormente em pacientes com polineuropatia amilóide familiar, foram menos comuns em pacientes que receberam tafamidis meglumina do que naqueles que receberam placebo.

No estudo de Maurer et al, 2015 (31) os eventos adversos mais frequentes foram sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca, como dispneia, piora da insuficiência cardíaca e edema. Entretanto os eventos adversos relatados durante o estudo estão de acordo com as expectativas para uma população idosa com doença cardíaca significativa e sugerem que o tafamidis meglumina é bem tolerado em pacientes com TTR-CM. Apesar dos pequenos, mas estatisticamente significativos, aumentos na troponina I e T em relação aos níveis basais, a ausência de alterações clinicamente significativas na maioria dos parâmetros clínicos, bioquímicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos é consistente com o potencial do tafamidis meglumina para retardar a progressão da doença cardíaca.

6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos

Para a avaliação da qualidade do ensaio clínico randomizado de fase III foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias 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 (26) está resumida na figura 1. 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. No entanto, foram detectados desfechos secundários incompletos para capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes, o que indica um alto risco de viés por atrito no domínio medidas de desfecho, uma vez que houve perdas de acompanhamento entre os grupos do estudo e estas não foram imputadas na análise de desfecho. Para o domínio seleção do resultado reportado, a avaliação indicou um alto risco de viés de relatado, pois alguns desfechos programados no protocolo do estudo 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). Para os dois últimos domínios, os vieses foram identificados por meio de consulta ao protocolo do estudo (NCT01994889).

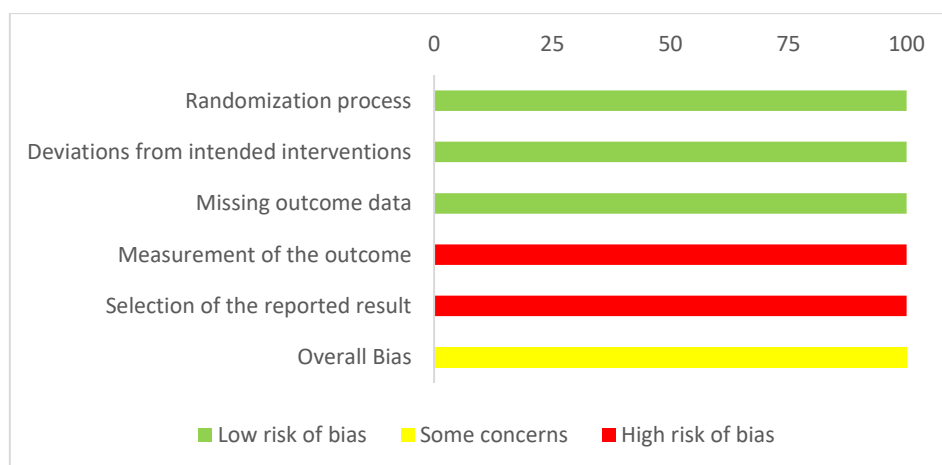


Figura 1. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0

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, no entanto os vieses identificados diferem entre os desfechos primários e secundários e não consideram toda a população randomizada do estudo. Assim, em uma avaliação global dos vieses do estudo (overall bias), pode-se concluir que o ECR avaliado algumas preocupações relacionadas ao risco de viés global da evidência, indicado pela cor amarela na figura.

A avaliação do risco de viés do estudo de fase II (31) está resumida na figura 2 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.

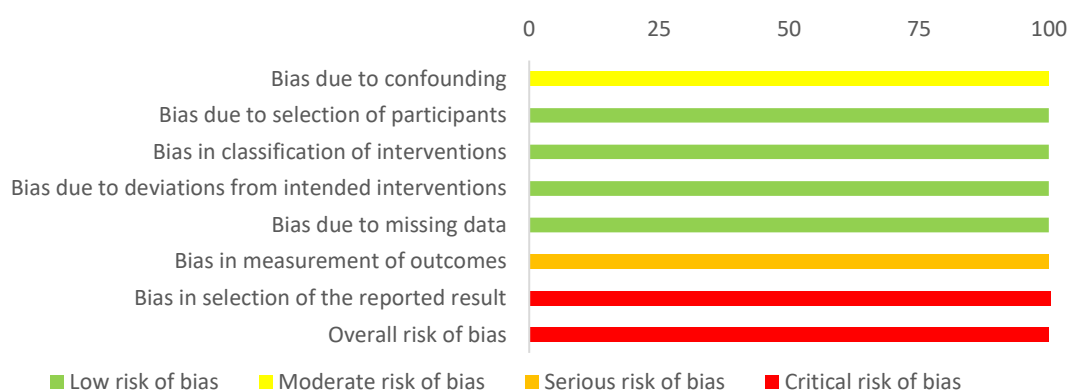


Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase II seguindo os critérios do ROBINS-I

A principal limitação dessa análise está relacionada ao caráter raro da doença, baixo número de estudos clínicos identificados, com poucos pacientes, restrição de desfechos avaliados.

6.3.4. Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (quadro 6). O sumário dos resultados de cada estudo está descrito no tópico a seguir e na Tabela 3.

Quadro 6. 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	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, foi considerada qualidade inicial alta, visto avaliação integrada com a ferramenta ROBINS-I

Tabela 3. 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 (26)
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 $\geq$ 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 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 Estabilização TTR (12 meses) – população com CM-TTR selvagem (n=31): - Semana 6: 96,8%; 6 meses: 90%; 12 meses: 89,3%. Estabilização TTR (12 meses) – população com CM-TTR hereditária (n=4): - Semana 6: 100%; 6 meses: 75,0%; 12 meses: 75,0%. Segurança: 2 pacientes vieram a óbito; 22,6% foram hospitalizados em razão de eventos cardiovasculares; 41,9% apresentaram EA severos; - Todos os pacientes apresentaram $\geq$ 1 EAs. Avaliação cardíaca: - 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. Avaliação funcional:	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. Mortalidade: - 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); Hospitalizações por causas cardiovasculares: - 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. Teste de caminhada de 6 minutos: - Tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante 6 minutos em comparação com placebo (75,68 m [erro padrão: $\pm 9,24$; $p<0,001$]). Qualidade de vida:

- Observou-se pequena mudança na capacidade funcional da caminhada;
- NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes;

Qualidade de vida:

- Todos os pacientes reportaram QVRS preservada.

Progressão clínica:

- 15/31 pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo.

- Tafamidis meglumina também reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação com placebo (13,65 [erro Padrão: $\pm 2,13$; $p < 0,001$]).

Segurança:

- 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 versus 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.

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 (34) (quadro 7).

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado à proposta de incorporação.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: tafamidis meglumina	Adequado à proposta de incorporação.
	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 de incorporação.
Desfecho(s)	Clínicos: - Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>); - Anos de vida ganho (LY – <i>life years</i>).	Adequado à proposta de incorporação.
	Econômicos: Custos diretos	
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> - 25 anos	Adequado à proposta de incorporação.
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 de incorporação.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado à proposta de incorporação.
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov	Adequado à proposta de incorporação.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado à proposta de incorporação.

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 3). 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.

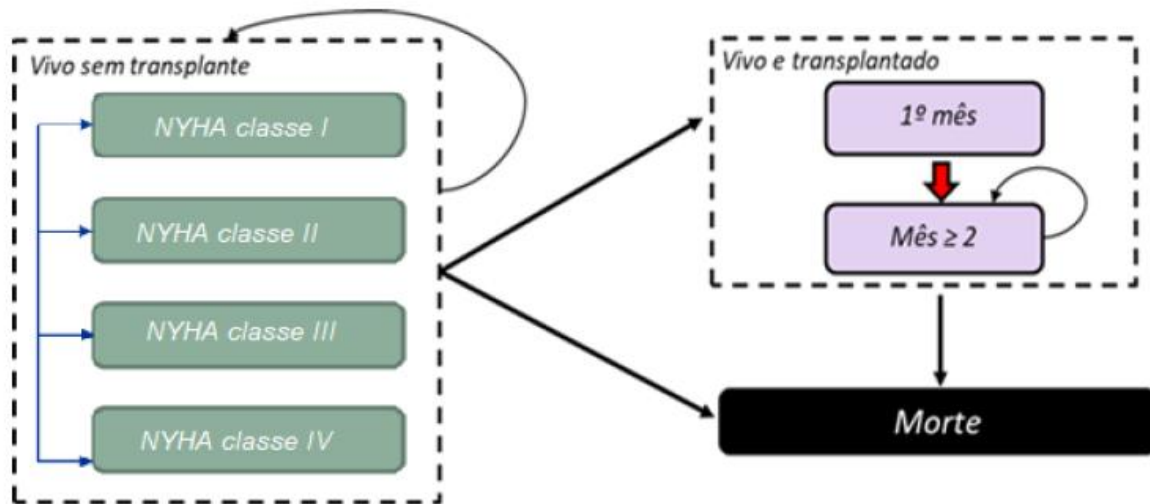


Figura 3. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante

Fonte: Dossiê do 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, consequentemente, 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 (26). 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 8) dados de utilidade (quadro 9), tempo médio e a incidência de internações (quadro 10) foram estimados de acordo com os dados do estudo ATTR-ACT (26), para valoração das estratégias de tratamento (tafamidis meglumina e sintomático), em todo o horizonte temporal da análise.

Quadro 8. Incidência mensal de eventos adversos conforme o estudo ATTR-ACT (24), considerados pelo demandante

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

Quadro 9. Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da CM-TTR, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (24)

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

Quadro 10. Incidência e tempo médio de internação para pacientes com CM-TTR de acordo com comparador, considerados pelo demandante, conforme o estudo ATTR-ACT (24)

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%

7.1.2 Custos

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, monitoramento de rotina, além de custos de fim da vida (quadro 11).

Quadro 11. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante

Componente		Custo		Fonte
Tafamidis meglumina (cápsula 20 mg) *	1 ano	R\$ 252,35 por cápsula*	R\$ 30.282 custo mensal/paciente**	Proposta do demandante
	2 ano	R\$ 235,52	R\$ 28.262,40	
	3 ano	R\$ 218,70	R\$ 26.244,00	
	4 ano	R\$ 201,88	R\$ 24.225,60	
	5 ano	R\$ 185,05	R\$ 22.206,00	
Hospitalização por causas cardiovasculares		R\$ 1.573,92		Tabnet
Hospitalizações por outras causas		R\$ 1.031,24		Tabnet
Manejo de eventos adversos	Diarreia	R\$ 20,84		SIGTAP
	Infecção do trato urinário	R\$ 50,41		SIGTAP
Implante de marca-passo		R\$ 14.088,57		SIGTAP/Tabnet
Transplante cardíaco (custo médio)		R\$ 64.584,74		SIGTAP/Tabnet
Acompanhamento pós transplante- mensal		R\$ 1.922,14		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

* Embalagem com 120 cápsulas, suficientes para tratamento mensal de um paciente considerando um mês com 30 dias;

**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 incorporação do medicamento, o custo anual de aquisição por paciente será de R\$ 363.377,28 no primeiro ano, sendo que ao final de cinco anos esse valor chegará ao custo por paciente de R\$ 266.476,68. Além disso, cabe aqui alguns comentários versados pelo demandante:

- Para a incorporação do tafamidis meglumina no SUS no tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina selvagem e hereditária, classes NYHA II e III, a empresa propõe um modelo que prevê uma redução anual (a cada 12 meses) do preço do medicamento.

- A proposta contempla uma redução de 46% no preço do medicamento para o primeiro ano da incorporação, com descontos progressivos adicionais ao ano, em cinco anos, em comparação à última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde (contrato nº 251, de 2 de dezembro de 2021).

- Dessa forma, caso essa indicação terapêutica seja, também, incorporada (a indicação para tratamento da PAF-TTR está incorporada desde janeiro de 2018), a partir da data da incorporação efetiva no SUS, a cada 12 meses e pelo período de 5 (cinco) anos, o preço unitário do medicamento deverá ser reduzido conforme as informações, valores e termos apresentados. Entretanto, ressalta-se que este modelo terá validade somente se houver a incorporação da ampliação de uso do tafamidis meglumina para o tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina selvagem e hereditária.

- O demandante ressalta que a proposta ora formulada encontra amparo legal e permite à Conitec o adequado exercício de sua competência e finalidade institucional (assim previstas pelos artigos 19-O e 19-Q da Lei nº 8.080/1990 e artigo 18, II do Decreto nº 7.646/2011), que compreendem não apenas a análise técnica, mas também clínica e econômica da incorporação, visando à gestão eficiente dos recursos públicos para a saúde.

- O demandante esclarece que os preços apresentados e utilizados no modelo de custo-efetividade (e, também, no modelo de impacto orçamentário) estão sem impostos, porque o tafamidis meglumina 20mg tem sido adquirido pelo Ministério da Saúde, via importação direta. Portanto, apesar do produto ser onerado de todos os impostos (ICMS e PIS/COFINS), a importação direta pelo governo não implica na inserção de tais taxas no preço final de aquisição. Todavia, se alguma aquisição ocorrer por meio da Pfizer Brasil, devem ser aplicados os respectivos impostos sobre os preços apresentados abaixo, enquanto o medicamento não for inserido nos respectivos convênios oficiais de desoneração.

O modelo proposto pelo demandante contém um desconto do tafamidis meglumina 20mg sobre o preço unitário do último contrato firmado com o Ministério da Saúde, seguido de uma redução anual adicional, ano a ano, no período de cinco anos, cujos valores estão apresentados na tabela 4. Trata-se de modelo econômico em que a empresa assume, desde o início, o compromisso de reduzir o preço ano a ano, mesmo antes de realizar qualquer negociação no âmbito das aquisições centralizadas. Adicionalmente, cabem algumas considerações do demandante sobre tal proposta:

- O modelo de preço com redução anual contempla um desconto de 46% para o primeiro ano da incorporação, em relação à última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde em 2021;

- No período compreendido entre o segundo e o quinto ano da incorporação, a empresa propôs um desconto adicional, sempre sobre o ano anterior;

- As análises econômicas foram realizadas com esses preços decrescentes, considerando o prazo de 5 (cinco) anos. No modelo de impacto orçamentário, usou-se o preço correspondente a cada ano, para o horizonte de cinco anos.

- No caso da custo-efetividade, usou-se o preço correspondente a cada ano no período de cinco anos, sendo que a partir do sexto ano até o final do horizonte temporal, o preço é o mesmo do quinto ano.

• Essa proposição resultará numa redução de, aproximadamente, R\$ 312,5 mil no custo de tratamento anual, por paciente, considerando apenas o primeiro ano da incorporação, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 4. Preço proposto para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg no SUS, no modelo de redução anual, e o consequente custo de tratamento por paciente, por mês, no período de cinco anos

Medicamento *	Posologia	Preço unitário praticado pelo MS**	Ano***	Preço unitário por cápsula proposto pela empresa	Desconto preço proposto (%) em relação ao...		Custo tratamento mensal/paciente
					Preço do Ministério da Saúde	Preço da proposta ano anterior	
Tafamidis meglumina (cápsula 20 mg)	4 cápsulas por dia, tratamento contínuo	R\$ 469,47	1 ano	R\$ 252,35	46%	-	R\$ 30.281,44
			2 ano	R\$ 235,52	50%	6,7%	R\$ 28.262,68
			3 ano	R\$ 218,70	53%	7,1%	R\$ 26.243,92
			4 ano	R\$ 201,88	57%	7,7%	R\$ 24.225,15
			5 ano	R\$ 185,05	61%	8,3%	R\$ 22.206,39

* Embalagem com 120 cápsulas, suficientes para tratamento mensal de um paciente considerando um mês com 30 dias;

** Preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde no âmbito do contrato nº 251/2021

*** Considerando o período de 12 meses completos

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante

Tabela 5. Comparação entre os custos de tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por paciente por mês e por ano, considerando o preço praticado pelo Ministério da Saúde no último contrato e mantido durante todo o período da análise, e a proposta para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg, no modelo de redução anual, em cinco anos

Medicamento	Ano	Custos de tratamento - preço Ministério da Saúde		Custos de tratamento - preço proposto pela empresa		Diferença % entre os custos, ano a ano (%)
		Mensal	Anual	Mensal	Anual	
Tafamidis meglumina (cápsula 20 mg)	1	R\$ 56.336,40	R\$ 676.036,80	R\$ 30.281,44	R\$ 363.377,28	46%
	2	R\$ 56.336,40	R\$ 676.036,80	R\$ 28.262,68	R\$ 339.152,16	50%
	3	R\$ 56.336,40	R\$ 676.036,80	R\$ 26.243,92	R\$ 314.927,04	53%
	4	R\$ 56.336,40	R\$ 676.036,80	R\$ 24.225,15	R\$ 290.701,80	57%
	5	R\$ 56.336,40	R\$ 676.036,80	R\$ 22.206,39	R\$ 266.476,68	61%
Média		R\$ 56.336,40	R\$ 676.036,80	R\$ 26.243,92	R\$ 314.926,99	53%

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante

7.1.3 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ) e por ano de vida ganho (AVG). O uso de tafamidis meglumina 80mg/dia proporciona ganhos significativos em termos de AVAQ (2,55) com custos incrementais, o que resulta em uma RCEI/AVAQ de aproximadamente R\$ 473,5 mil (tabela 6).

Tabela 6. 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\$ 1.220.718,42	R\$11.668,41	R\$ 1.209.050,01

Medicamentos	R\$ 1.207.621,08	R\$ 0,00	R\$ 1.207.621,08
Transplante	R\$ 2,23	R\$ 1,03	R\$ 1,21
Hospitalização	R\$ 4.450,08	R\$ 3.069,82	R\$ 1.380,26
Eventos adversos	R\$ 12,29	R\$ 13,96	- R\$ 1,67
Acompanhamento	R\$ 2.805,53	R\$ 1.442,52	R\$ 1.363,01
AVAQ	4,37	1,82	2,55
AVG	5,86	2,59	3,28
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 473.457,61
RCEI (R\$ / AVG)			R\$ 369.124,83

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\$ 473.457,61 e R\$ 369.124,83 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 (35,36). Os parâmetros considerados e o diagrama de tornado para RCUI (AVAQ) estão representados na tabela 7 e figura 4 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 7. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
Custo da diária de hospitalização por causas cardiovasculares	124,25	99,40	149,09
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. CV: Cardiovascular

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

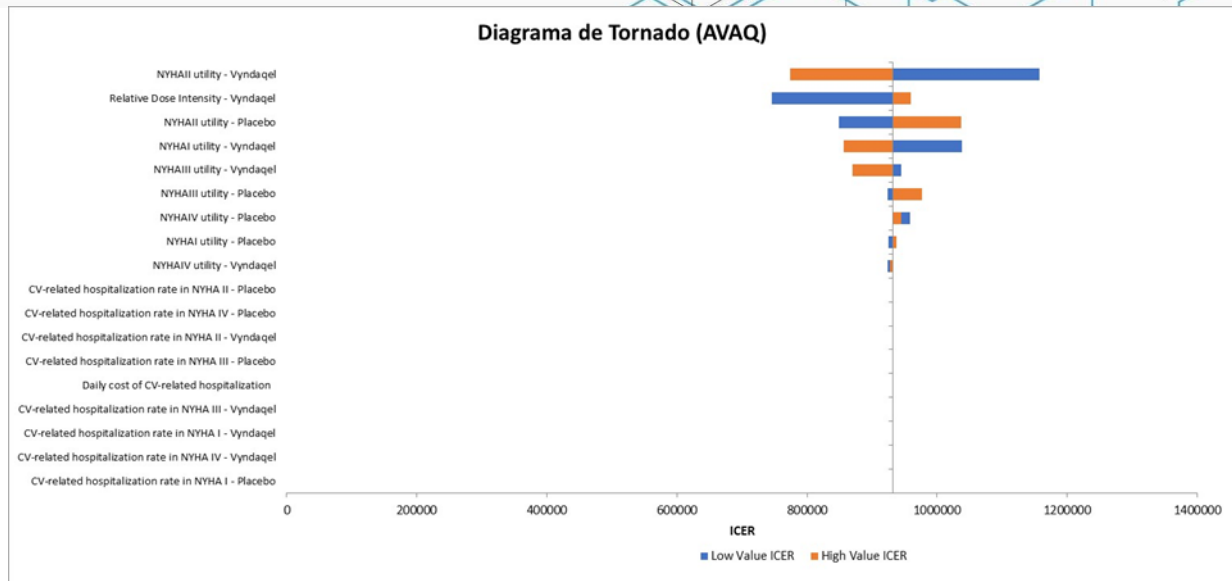


Figura 4. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante
Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

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 5).

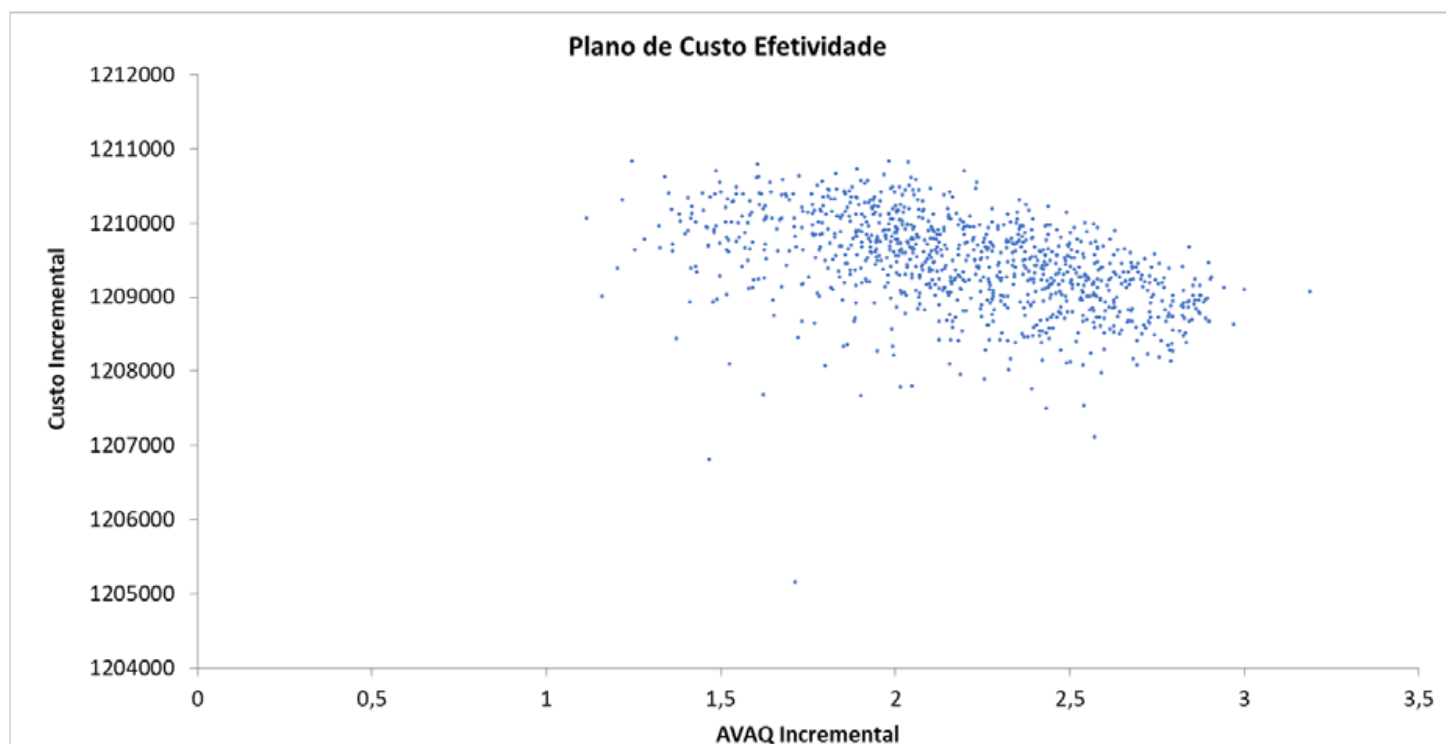


Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante
Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

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 a incorporação 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 e por consequência a eficiência da tecnologia 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 incorporação 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 8) (37). Para o período restante de quatro anos, considerou-se um aumento de 2,12% na prevalência (38), 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 (39).

Tabela 8. Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2022 a 2026

Parâmetros	2023	2024	2025	2026	2027
População > 60 anos (IBGE)	31.693.761	32.936.597	34.185.085	35.427.289	36.663.810
Prevalência insuficiência cardíaca (%)	1,17%	1,20%	1,22%	1,25%	1,28%
Pacientes com insuficiência cardíaca	372.205	395.001	418.665	443.077	468.263
Pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca (60%)	223.323	237.001	251.199	265.846	280.958

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

• Para definir o número total de pacientes com CM-TTR elegíveis ao tratamento dessa coorte (tabela 9), 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 9. Estimativa da população com CM-TTR elegível ao tratamento com tafamidis meglumina

Parâmetros	Percentual	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes com insuficiência cardíaca acima de 60 anos		223.323	237.001	251.199	265.846	280.958
Pacientes com insuficiência cardíaca e ICfEp (38)	43,10%	96.252	102.147	108.267	114.580	121.093
Pacientes com IC-ATTR (39)	13%	12.513	13.279	14.075	14.895	15.742
Pacientes em classe NYHA II e III (40)	78,9%	9.873	10.477	11.105	11.752	12.420

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) (40);
- Foram considerados que, entre pacientes elegíveis, 76% seriam diagnosticados com a CM-TTR selvagem e 24% com a forma hereditária (26);
- 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 10). 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 incorporação, 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 10. População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, em horizonte temporal de cinco anos

Parâmetros	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes em classe NYHA II e III	9.873	10.477	11.105	11.752	12.420
Mortalidade > 60 anos por todas as causas	6.960	7.386	7.829	8.285	8.756
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	136	346	579	1027	1524
Estimativa de acesso ao tratamento ^b	40%	50%	60%	70%	80%
Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina	55	173	348	719	1.219

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 incorporação.

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.

Conforme apresentado na seção 7.1.2 Custos, o demandante está propondo um modelo que prevê a redução anual do preço do medicamento, no período de cinco anos (Tabela 21 e Tabela 22). Portanto, para o impacto anual incremental, considerou-se a população estimada e o preço para o ano correspondente.

7.2.3 Resultados

Considerando os pressupostos informados anteriormente, foi calculado um impacto orçamentário no cenário de referência de R\$ 19,8 milhões no primeiro ano após incorporação do medicamento no SUS e, em um horizonte de temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 721,7 milhões (Tabela 11).

Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação 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
2023	55	R\$ 19.828.700,39
2024	173	R\$ 58.620.108,29
2025	348	R\$ 109.470.685,41
2026	719	R\$ 209.066.488,15
2027	1.219	R\$ 324.801.685,67
Total	2.513	R\$ 721.787.667,91

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para avaliar a robustez dos resultados apresentados, o demandante realizou análises de sensibilidade em dois cenários alternativos de impacto orçamentário, esses cenários foram calculados com base na quantidade de medicamentos aprovados e dispensados de tafamidis meglumina 20mg cápsula (0604540060) obtidos do TABNET no período de 2020 a 2021, após estimou-se um crescimento anual de 5% sobre os dados de aprovação do medicamento. Entretanto ao apresentar esses dados, a SE observou-se que os cenários foram calculados corretamente, entretanto no dossiê apresentado pelo demandante houve uma troca ao apresentar as tabelas desses cenários. Abaixo está apresentado os cenários de acordo com as seguintes premissas:

a) **Cenário alternativo 1:** Apresentado na tabela 12 considera os preços propostos pelo demandante no modelo de redução de tais preços unitários em cinco anos (Tabela 4, ver seção 7.1.2 Custos), com o preço praticado pelo Ministério da Saúde no atual contrato (contrato nº 251, de 2 de dezembro de 2021), com manutenção desse preço por cinco anos (R\$ 469,47).

Tabela 12. Estimativa da economia para o Ministério da Saúde com aquisição do tafamidis meglumina 20mg para tratamento da PAF-TTR, em cinco anos, considerando-se a proposta de preço para a ampliação de seu uso para tratamento da CM-TTR. Cenário 1

Ano	Impacto orçamentário – cenário referência	Impacto orçamentário – modelo de preço reduzido	Economia de recursos - cenário 2
2023	R\$40.072.363,00	R\$21.539.339,68	- R\$18.533.023,32
2024	R\$42.075.981,15	R\$21.108.554,88	- R\$20.967.426,27
2025	R\$44.179.780,21	R\$20.580.843,25	- R\$23.598.936,96
2026	R\$46.388.769,22	R\$19.947.580,83	- R\$26.441.188,39
2027	R\$48.708.207,68	R\$19.199.211,52	- R\$29.508.996,16
Total			- R\$119.049.571,11

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

b) **Cenário alternativo 2:** Apresentado na tabela 13 considera os preços propostos pela empresa no modelo de redução de tais preços unitários em cinco anos (Tabela 4, ver seção 7.1.2 Custos), com o preço praticado pelo Ministério da Saúde no atual contrato (contrato nº 251, de 2 de dezembro de 2021), com redução anual de 5%, por cinco anos (tabela 14).

Tabela 13. Estimativa da economia para o Ministério da Saúde com aquisição do tafamidis meglumina 20mg para tratamento da PAF-TTR, em cinco anos, considerando-se a proposta de preço para a ampliação de seu uso para tratamento da CM-TTR. Cenário 2

Ano	Impacto orçamentário – cenário referência	Impacto orçamentário – modelo de preço reduzido	Economia de recursos - cenário 1
2023	R\$38.068.744,85	R\$21.539.339,68	- R\$16.529.405,17
2024	R\$37.973.572,99	R\$21.108.554,88	- R\$16.865.018,11
2025	R\$37.878.639,06	R\$20.580.843,25	- R\$17.297.795,81
2026	R\$37.783.942,46	R\$19.947.580,83	- R\$17.836.361,63
2027	R\$37.689.482,60	R\$19.199.211,52	- R\$18.490.271,09
Total			- R\$87.018.851,81

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Tabela 14. Estimativa de preço unitário a ser praticado pelo MS em cinco anos para o tafamidis meglumina, considerando o atual contrato.

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
Preço Unitário	R\$ 446,00	R\$ 423,70	R\$ 402,51	R\$ 382,39	R\$ 363,27

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Considerando-se os dados apresentados, a ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento da CM-TTR, no modelo de preço apresentado pelo demandante, poderá proporcionar uma economia significativa de recurso do Ministério da Saúde na aquisição desse medicamento para garantir o acesso dos pacientes ao tratamento da PAF-TTR. Conforme mostrado na Tabela 12 e Tabela 13, essa economia de recursos varia entre aproximadamente R\$ 119 milhões (cenário 1) e R\$ 87 milhões (cenário 2), em cinco anos.

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.

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)², Canadian Agency for

² Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

Drugs and Technologies in Health (CADTH)³, Therapeutic Goods Administration (TGA)⁴ e Scottish Medicines Consortium (SMC)⁵. Foram encontradas as seguintes análises:

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

O NICE (2020) publicou, em 12 de maio de 2021, 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 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.

- *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

³ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

⁴ Disponível em <https://www.tga.gov.au/>

⁵ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

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 o tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, selvagem ou hereditária. Para esta decisão a justificativa é que a empresa apresentadora do custo do tratamento em relação aos seus benefícios à saúde não foram suficientes e, além disso, a empresa não apresentou uma análise econômica suficientemente robusta para obter aceitação pela SMC.

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 de pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III.

A busca foi realizada no dia 12 de setembro 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Amyloid Cardiomyopathy | Phase 2, 3, 4 e

II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Familial amyloid neuropathy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se seis tecnologias para compor o esquema terapêutico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (quadro 12).

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (TTR).

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Acoramidis	Modulador de TTR	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Eplintersena	Inibidor de TTR; Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor da deposição de proteína amiloide	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Inotersena	Inibidor de TTR; Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor da deposição de proteína amiloide	Subcutânea	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
NNC-6019	Modulador de TTR	Intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Patisirana	Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor da deposição de proteína amiloide	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Vutrisirana	Inibidor do gene <i>TTR</i>	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 15/09/2022.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; TTR - transtirretina.

O acoramidis é um estabilizador de transtirretina (TTR), que está em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento oral potencial de amiloidoses relacionadas à TTR, incluindo cardiomiopatia amiloide relacionada a TTR (ATTR-CM) e polineuropatia (ATTR-PN), além de insuficiência cardíaca diastólica e doença do sistema nervoso periférico (41,42). O

estudo NCT03860935 está avaliando a eficácia e segurança do acoramidis em 510 pacientes com cardiomiopatia amiloide relacionada à TTR, com previsão para ser concluído em maio de 2023 (42).

O eplontersena é um oligonucleotídeo antisense inibidor de transtirretina, do gene TTR e da deposição de proteína amiloide, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento das amiloidoses relacionadas à transtirretina, incluindo a polineuropatia amiloidótica familiar (1). Cerca de 1000 pacientes estão sendo recrutados para avaliar a eficácia e segurança do eplontersen para cardiomiopatia amiloidótica relacionada à transtirretina. O estudo NCT04136171 iniciou em março de 2020 e tem previsão para coleta de resultados primários em junho de 2025. (2). Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não estava registrado em nenhuma das agências pesquisadas (43-45).

O inotersena já possui registro para outra indicação clínica, contudo, ainda não há indicação em bula para a indicação em questão. O estudo NCT03702829 de fase 2, que avalia a eficácia e tolerabilidade do inotersena em pacientes com cardiomiopatia relacionada à transtirretina ainda está em andamento. Apesar de constar como data de previsão de conclusão do estudo para março deste ano, até a última atualização desta seção, não havia mudado o protocolo do ClinicalTrials.gov (42).

A molécula NNC-6019 que faz parte de uma série de anticorpos monoclonais específicos de conformação que se ligam a conformações não nativas (amiloidogênicas) mal dobradas de transtirretina, para o tratamento potencial da cardiomiopatia amiloide relacionada à transtirretina (41). O estudo NCT05442047 de fase 2, que avaliará a eficácia e segurança da NNC-6019 iniciou em agosto deste ano e tem previsão de ser concluído em julho de 2024 (42).

O patisirana e o vutrisirana são nanopartículas lipídicas carreadoras de um RNA de interferência (siRNA) que tem como alvo TTR-RNA específicos e age inibindo a produção hepática de TTR mutante e não mutante (46). Esses medicamentos já possuem registro para outra indicação clínica (3-5). Os estudos clínicos de fase 3 conduzidos com esses medicamentos estão ativos e têm previsão de conclusão para a partir de junho de 2025 (42).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança 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\$ 473.457,61 e R\$ 369.124,83 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\$ 19.828.700,39 no primeiro ano de incorporação do tafamidis e um acumulado de aproximadamente R\$ 721,7 milhões em cinco anos. No primeiro cenário alternativo, onde foi considerada o preço proposto pelo demandante com o preço praticado pelo Ministério da Saúde no atual contrato com manutenção desse preço por cinco anos, o impacto geraria uma economia de aproximadamente R\$ 16 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 87 milhões. Já no segundo cenário alternativo, onde considera o preço de redução proposto pelo demandante em cinco anos com redução anual de 5% por cinco anos, o impacto resultante seria uma economia de aproximadamente R\$ 18 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 119 milhões, após a incorporação 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. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta Chamada Pública nº 24 para Perspectiva do Paciente sobre esse tema entre os dias 12/05/2022 e 22/05/2022, com registro de três pessoas inscritas. Durante a apreciação inicial do tema na 113ª Reunião da Conitec, realizada no dia 06/10/2022, a representante apresentou-se como membro de associação de paciente e paciente com amiloidose hereditária com fenótipo predominantemente cardíaco e, até o momento, assintomática. Ela informou que sua família tem uma mutação agressiva da doença e um histórico de óbitos por morte súbita. Assim, mencionou ter perdido mãe e tios com idades entre 64 e 74 anos de idade acometidos com amiloidose hereditária, entre 2018 e 2021. Segundo ela, a mãe fez uso de tafamidis 20 mg por oito meses depois do exame genético positivo, fez ablação, bem como utilizou outros medicamentos tratamento cardíaco. A paciente salientou ter cuidado da mãe desde os primeiros sintomas (arritmias fortes), cujo estado de saúde ficou bastante comprometido após a manifestação doença, apresentando perda de peso, tontura, vômito, derrame de pleura, inchaço, cansaço, diarreia e constipação. Ademais, relatou a experiência de dois parentes com exame genético positivo e condições diferentes, ambos com experiência de uso de tafamidis em diferentes dosagens, ressaltando ganhos em relação ao controle da doença e melhora da qualidade de vida daquele que fez uso inicial do tafamidis 80mg e, depois, do tafamidis 60mg. Ela, ainda, referiu ter conhecimento da experiência de outros pacientes com mutação cardíaca africana que, mesmo em uso de tafamidis 20 mg, convivem com internações ou estão na fila de transplante. Na sua visão, nos casos específicos de pacientes com amiloidose cardíaca, o tratamento com medicamentos para miocardiopatias não é suficiente para diminuir o depósito de proteínas, o que faz a doença evoluir rapidamente. Na sua percepção, o acesso à tecnologia avaliada poderia representar maior expectativa de vida e melhora da qualidade de vida de pacientes com amiloidose cardíaca. Ademais, destacou que a condição de saúde causa forte impacto no seu grupo familiar, sendo o medo e angústia constantes compartilhados por pacientes e cuidadores.

O vídeo da 113ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/yg56Tc7NWwo?t=9590>

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário presentes na 113ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade no SUS.

Para essa decisão os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, com boa evidência, deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, visto as incertezas relacionadas a população elegível. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 77 foi realizada entre os dias 08/11/2022 a 28/11/2022. Foram recebidas 643 contribuições, sendo 165 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 478 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, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo 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 sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante 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 (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas>).

Contribuições técnico-científicas

Das 165 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 164 (99%) foram desfavoráveis à recomendação da Conitec.

Perfil dos participantes

Das contribuições enviadas, 161 foram feitas por pessoas físicas e 4 por pessoa jurídica sendo uma delas realizada pela empresa fabricante do medicamento. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 15 e 16.

Tabela 15. Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 77, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	10 (6,2)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	25 (15,5)
Profissional de saúde	43 (26,7)
Interessado no tema	83 (51,5)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (25)
Sociedade médica	0 (0,0)
Outra	3 (75)

Tabela 16. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 77, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	81 (49)
Masculino	84 (51)
Cor ou Etnia	
Amarelo	5 (3)
Branco	98 (59)
Indígena	1 (1)
Pardo	53 (32)
Preto	8 (5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (1)
18 a 24 anos	5 (6)
25 a 39 anos	29 (34)
40 a 59 anos	38 (45)
60 anos ou mais	12 (14)
Regiões brasileiras	
Norte	18 (11)
Nordeste	41 (25)
Sul	105 (64)
Sudeste	1 (1)
Centro-oeste	0 (0)

As 27 contribuições acerca das evidências clínicas sobre o tema ressaltaram a eficácia e segurança comprovada no estudo ATTR-ACT, importância de ofertar um tratamento para a doença e a melhora da qualidade de vida. A empresa fabricante enviou dois estudos observacionais relatando o efeito do medicamento no mundo real que foram apresentados nos anexos pelo demandante e incluídos na CP. Além disso, o demandante respondeu as críticas ao dossiê apresentadas na apreciação inicial.

Exemplos de contribuições:

“... a empresa participa dessa CP propondo, além da manutenção do desconto expressivo, apresentado originalmente, que irá proporcionar economia direta para o Ministério da Saúde sobre o tratamento da PAF-TTR, um acordo de compartilhamento de risco e um estudo epidemiológico com financiamento da companhia com vistas a direcionar a decisão do Ministério em prol da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes com ATTR-CM”. (EMPRESA FABRICANTE)

Tamanho Amostral Reduzido:

“... as suposições do tamanho da amostra do estudo clínico ATTR-ACT incluíram uma taxa de mortalidade de 12,5% para o grupo tafamidis meglumina e 25% para o grupo placebo (ou seja, redução de 50% na mortalidade com o tratamento) e uma frequência média de hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares de 1,5 para o grupo tafamidis meglumina e 2,5 para o grupo placebo, durante 30 meses de seguimento (3). Para um nível de significância estatística de $p = 0,05$, um tamanho de amostra de 300 pacientes resultaria em um poder estatístico de mais de 90%. Para mitigar a incerteza em torno das premissas do desenho do estudo devido à falta de dados, o tamanho da amostra alvo foi aumentado de 300 para 400 pacientes”.

“... E, diferentemente, de outros estudos que investigaram doenças raras, no caso do tafamidis meglumina, foram avaliados os desfechos primários (duros), isto é, a redução de mortalidade e a redução da hospitalização. Portanto, mesmo a ATTR-CM sendo considerada uma condição rara, as evidências mostraram que o tafamidis meglumina reduz mortalidade e a hospitalização nos pacientes com ATTR-CM.” (EMPRESA FABRICANTE)

Resultados para os pacientes no grupo NYHA I e II foram apresentados de forma agrupada:

“... o relatório da Conitec (1) apresentou como limitação, a possível influência dos pacientes NYHA I (menos graves) sobre os resultados nos pacientes NYHA II (mais graves). Sobre esse ponto, cabem os comentários abaixo.”

“...na metodologia do ECR ATTR-ACT, da população avaliada, 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 tratados com tafamidis meglumina (3). Isto é, o possível efeito espúrio entre a variável NYHA I e a variável NYHA II é 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).” (EMPRESA FABRICANTE)

Subanálise do ECR ATTR-ACT Rapezzi et al., (2021)

“... no desfecho de mortalidade por todas as causas, ao se estratificar os pacientes por gravidade da doença (classe funcional NYHA), 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; IC95% 0,371-0,983), enquanto o subgrupo NYHA I não apresentou significância estatística (HR: 0,356; IC95% 0,078-1,613; $p = 0,1801$).”

Revisão rápida dos estudos de mundo real

“... considerando-se a relevância das evidências de mundo real para a tomada de decisão, especialmente em uma situação rara como a ATTR-CM, desenvolveu-se uma revisão rápida da literatura para a busca complementar de dados de efetividade e segurança sobre o tafamidis meglumina nesta indicação terapêutica.”

“... os dados da síntese de evidência foram demonstrados de forma qualitativa, pois os estudos não possuem métricas (p.e., HR) para uma síntese quantitativa (metanálise em pares ou por comparação indireta). Em relação ao cumprimento dos requisitos do GRADE, os estudos observacionais (ou não randomizados) podem ser adicionados ao corpo da evidência se a certeza da evidência do ECR for

classificada como moderada. Nesse sentido, os metodologistas de ATS devem considerar a integração das evidências dos estudos observacionais (ou não randomizados) e dos ECRs, se isso contribuir para mitigar as preocupações sobre a certeza da evidência. Ou seja, os estudos observacionais não podem reduzir (downgrade) a certeza da evidência encontrada nos ECRs (p.e., de moderada para baixa ou para muito baixa no sistema GRADE). Assim, os achados da presente revisão rápida, com síntese qualitativa, apontaram para a mesma qualidade de evidência do ECR ATTR-ACT, isto é, uma qualidade de evidência moderada para os desfechos primários (GRADE). Os achados da presente revisão rápida mostraram redução das taxas de hospitalização por causas cardiovasculares, com uma diferença de 0,19, favorável ao grupo de pacientes tratados com tafamidis meglumina versus os pacientes não tratados. Tais resultados cancelam a diferença de 0,22 notada nas reduções das taxas de hospitalização no estudo ATTRACT.”

Quadro 2. Características gerais dos estudos incluídos na revisão rápida para a elaboração da contribuição à consulta pública nº 77, 04 de novembro de 2022.

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes (N)	População do estudo	Tecnologias avaliadas	Tempo mediano de seguimento
Ochi <i>et al.</i> , (2022) (44)	Coorte retrospectivo	Japão (single-center)	82	- Idade média: 81,7 (6,0) - Idade média ao diagnóstico: 80,9 (6,0) - Gênero: Homens (n = 71; 86%) - Classe funcional NYHA ≤II: (n = 46; 56%) - Tipo de amiloidose por transtirretina: Selvagem (n = 82; 100%)	- Tafamidis meglumina 80mg/diariamente - Não foram tratados com tafamidis meglumina	16,7 meses (8,8–23,8)
Hussain <i>et al.</i> , (2022) (45)	Coorte prospectivo	Estados Unidos (single-center)	107	- Idade mediana do diagnóstico: 83,9 (80,4–88,8) - Gênero: Homens (n = 85; 79,4%) - Classe funcional NYHA III: (n = 30; 68,2%) - Tipo de amiloidose por transtirretina: Selvagem (n = 70; 94,6%)	- Tafamidis meglumina - Não foram tratados com tafamidis meglumina	39,7 meses

Quadro 3. Síntese dos resultados de efetividade e segurança do tafamidis meglumina em comparação a não tratar

Fonte	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC95%)	Direção do efeito
Revisão rápida (44)	Tafamidis meglumina Não tratar	Taxa de hospitalização por causas cardiovasculares	0,19‡	Favorece tafamidis meglumina
Revisão rápida (44,45)	Tafamidis meglumina Não tratar	Sobrevida	92% versus 58%‡ 80,4 versus 12,1 meses* 71,2 versus 32,9 meses†	Favorece tafamidis meglumina

‡Probabilidade de sobrevida livre de eventos cardiovasculares em 30 meses

‡Probabilidade de sobrevida em 30 meses

*pacientes com NYHA II

†pacientes com NYHA III

Avaliação da qualidade da evidência							Efeito	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa de hospitalização por causas cardiovasculares									
1	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	- viés de publicação altamente suspeito^d - associação muito forte - todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	0,19	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida Global									
2	estudo observacional	grave ^a	grave ^e	grave ^f	não grave	- viés de publicação altamente suspeito^d - associação muito forte - todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	92% <i>versus</i> 58% 80,4 <i>versus</i> 12,1 meses 71,2 <i>versus</i> 32,9 meses	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

a. De acordo com o ROBINS-I, o risco de viés geral foi considerado moderado.

b. Houve evidência de heterogeneidade clínica.

c. A maioria dos pacientes apresentam uma classificação NYHA ≤ II.

d. Número de estudos foi insuficiente para fazer um gráfico de funil.

e. Analisando as características dos dois estudos, houve evidência de heterogeneidade clínica e estatística.

f. Há um desbalanceamento nas classes funcionais NYHA entre os estudos.

Os estudos foram avaliados criticamente pelo técnico do DGITS e considerados adequados para incorporação na Consulta pública.

Outras contribuições sobre evidências clínicas:

“... Estudos demonstraram o benefício da droga, com impacto em redução de mortalidade e de hospitalizações relacionadas a causas cardíacas, sendo Meurer et al de 2018 um estudo duplo cego, multicêntrico, randomizado, fase III. Possíveis vieses, ainda que preocupantes, não invalidam os achados...” **(SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEM MOLECULAR)**

“...Faço ambulatório de cardiomiopatias e já tive oportunidade de ver pacientes tomando tafamidis devido a PAF. E vejo que a evolução, tanto da doença neurológica como cardiológica é totalmente diferente e favorável para quem usa tafamidis.” **(profissional de saúde)**

Avaliação Econômica

Foram recebidas 17 contribuições sendo uma realizada nesse item pela empresa fabricante do Tafamidis Meglumina. Como complementação a análise da avaliação econômica apresentada no relatório a empresa fez as seguintes colocações:

Avaliação Econômica – respostas limitação do modelo

Dado de eficácia do tafamidis meglumina para pacientes na classe NYHA II obtidos de forma agregada (NYHA I/II) do estudo ATTR-ACT

“... no entendimento da empresa, esse dado pode ser considerado conservador e ter reduzido os ganhos em termos de QALY no modelo desenvolvido. Isso porque no grupo tratado com tafamidis meglumina no citado estudo clínico ($n = 186$), apenas 12,9% dos pacientes estavam na classe NYHA I, contra 87,1% na classe NYHA II. Além disso, de toda a amostra da população incluída no estudo ($n = 441$), mais de 60% eram do grupo NYHA II.”

Limitação do cálculo do custo do comparador

“... Como não há tratamento específico para o manejo dos pacientes com ATTR-CM, tanto que o ECR foi comparado com placebo, o modelo considerou os custos de EAs, monitoramento dos pacientes, do transplante cardíaco, além do custo de fim de vida... Portanto, não há como prever custos de tratamento no braço comparador, além dos custos apresentados no modelo de custo-utilidade.”

Resposta demandante para limitações do Modelo econômico:

Quadro 6. Comparação entre os resultados das avaliações econômicas do tafamidis meglumina para ATTR-CM

Submissão	Preço para incorporação (por cápsula de 20mg, sem impostos*)	Resultado (RCEI/QALY)	Comentários
1ª submissão Agosto de 2020 (56)	R\$ 547,89	R\$ 931.918,37	- A metodologia das duas avaliações foram as mesmas - O modelo de desconto progressivo, ano a ano, reduziu em 50% a RCEI/QALY - Em se tratando de doença rara, grave, que acomete pessoas mais idosas, com prognóstico muito ruim, sem alternativa de tratamento, além do desconto expressivo ofertado pela empresa, entende-se que o resultado da nova avaliação econômica deve ser considerado como um fator positivo para a tomada de decisão
2ª submissão Abril de 2022	Ano 1: R\$ 252,35 Ano 2: R\$ 235,52 Ano 3: R\$ 218,70 Ano 4: R\$ 201,88 Ano 5: R\$ 185,05	R\$ 473.457,61	

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: Anos de vida ajustado com qualidade

* Apesar de pertencer à lista negativa (não isento de impostos), toda a avaliação econômica foi realizada sem os impostos porque o medicamento é adquirido e importado diretamente pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Impacto Orçamentário

Apenas cinco contribuições foram realizadas nesse item. A única contribuição que, de fato, discutiu aspectos técnicos do impacto orçamentário da presente avaliação foi enviada pela empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Ausência de dados robustos sobre a prevalência e incidência da IC, o que pode resultar em um impacto orçamentário incremental subestimado.

“Manutenção do modelo original com a inclusão de uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) delineada a partir de um modelo de simulações pelo Método de Monte Carlo (MMC), onde foram calculadas 1.000 iterações distintas entre as variáveis”.

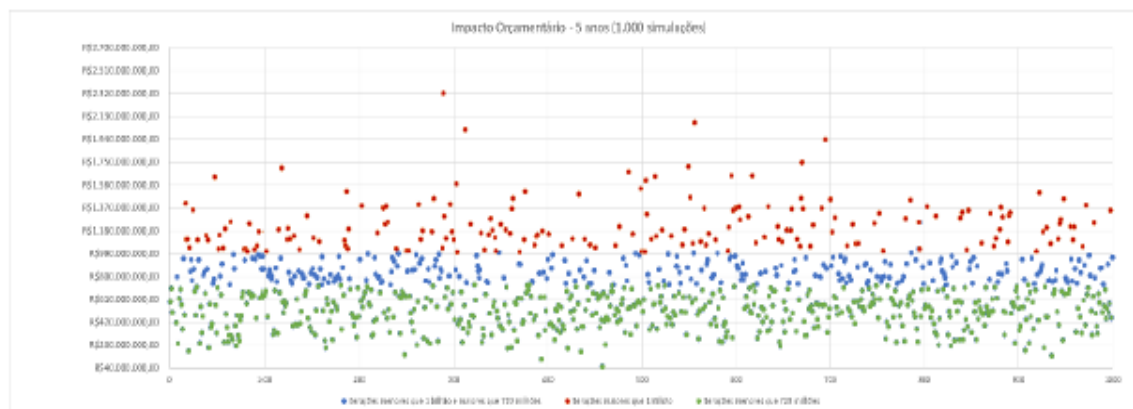


Figura 7. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas de impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).

O impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 729.087.636,28 (DP: R\$ 316.879.162,33; IC95%: R\$ 709.447.262,32 a R\$ 748.728.010,25), em cinco anos.

Mantendo-se o método original, foi desenvolvida outra análise de impacto orçamentário, a partir da revisão das variáveis epidemiológicas que mais impactaram a DSA no modelo original (isto é, taxas de prevalência da IC, da ICPEP e da ATTR-CM), seja por revisões rápidas da literatura e/ou utilização de dados de mundo real (DATASUS).

Atendendo aos apontamentos da Conitec, a empresa apresentou nesta contribuição, um novo modelo de impacto orçamentário, empregando-se para a variável “prevalência de IC”, dados aferidos diretamente das bases do DATASUS (SIA/SIH).

Quadro 12. Estimativa de pacientes a serem tratados com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.

Parâmetros	Percentual	2023	2024	2025	2026	2027
População >60	-	31.693.761	32.936.597	34.185.085	35.427.289	36.663.810
Prevalência da IC (%)	1,42%	450.006	467.653	485.379	503.017	520.574
Pacientes com IC e IC-FEP	34%	153.002	159.002	165.029	171.026	176.995
Pacientes com IC- ATTR	11,0%	16.830	17.490	18.153	18.813	19.469
Pacientes em classe NYHA II e III	78,9%	13.279	13.800	14.323	14.843	15.361
Mortalidade de pacientes idosos por todas as causas	29,5%	9.362	9.729	10.098	10.465	10.830
Taxa de diagnóstico da forma hereditária da doença (24%)	-	5%	10%	15%	20%	25%
Taxa de diagnóstico da forma selvagem da doença (76%)	-	1%	3%	5%	10%	15%
Pacientes elegíveis	-	183	455	747	1.298	1.884

Estimativa de acesso ao tratamento - cenário referência	-	40%	50%	60%	70%	80%
Total de pacientes elegíveis	-	73	228	448	908	1.508

Modelo AIO apreciação inicial x Novo modelo de AIO

É possível verificar um aumento de 26% em termos de número de pacientes com ATTR-CM a serem tratados com tafamidis meglumina e, consequentemente, mesmo percentual de aumento no impacto orçamentário incremental original.

Quadro 14. Comparação entre o modelo de impacto orçamentário original e o novo apresentado na consulta pública nº 77/2022.

Ano	AIO original		AIO novo	
	N estimado de pacientes	Impacto orçamentário incremental	N estimado de pacientes	Impacto orçamentário incremental
2023	55	R\$ 19.828.700,39	73	R\$ 26.670.427,93
2024	173	R\$ 58.620.108,29	228	R\$ 77.209.642,88
2025	348	R\$ 109.470.685,41	448	R\$ 141.192.607,42
2026	719	R\$ 209.066.488,15	908	R\$ 264.050.952,95
2027	1.219	R\$ 324.801.685,67	1.508	R\$ 401.708.279,94
Total	2.513	R\$ 721.787.667,91	3.165	R\$ 910.831.911,12
Diferença (%)			652 (26%)	R\$ 189.044.243,20 (26%)

AIO: análise de impacto orçamentário

A empresa propôs também um modelo de compartilhamento de risco:

“A empresa se compromete a assumir com o custo do medicamento tafamidis meglumina para tratar os pacientes acometidos com ATTR-CM, incluídos no SUS, que superarem o número estimado de pacientes indicados no novo modelo econômico da empresa (+15%)”.

“A proposta de compartilhamento de risco deverá ser aplicada somente se o tafamidis meglumina tiver a sua ampliação de uso aprovada, também, para o tratamento da ATTR-CM e com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado. Essa proposta se aplica somente para os pacientes com ATTR-CM.”

“Será aplicado pelo período de dois anos completos iniciados no momento da efetiva aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde, para tratamento dos pacientes com ATTR-CM.”

“No terceiro ano, o Ministério da Saúde, por meio da Conitec, poderá reavaliar a incorporação do medicamento.”

Modelo de compartilhamento de risco:

Quadro 1. Pacientes a serem tratados com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos, e os preços propostos para incorporação no dossiê original.

Estimativa de paciente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Nº de pacientes estimados no modelo de impacto orçamentário	55	173	348	719	1.219
Nº de pacientes estimados no novo modelo de impacto orçamentário	73	228	448	908	1.508
Preço ano a ano	R\$ 252,35	R\$ 235,52	R\$ 218,70	R\$ 201,88	R\$ 185,05

Quadro 2. Modelo de compartilhamento de risco para a incorporação do tafamidis meglumina no tratamento da ATTR-CM.

Estimativa de paciente	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Nº de pacientes estimados no novo modelo de impacto orçamentário (AIO)	73	228	448	908	1.508
Adicional de pacientes que o Ministério da Saúde arcará com o custo do medicamento (15%)	11	35	Após o 2º contrato para aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, ou seja, após dois anos completos de acesso dos pacientes pós incorporação, os dados deverão ser avaliados (ver item 1.4.4.2)		
Total de pacientes que o Ministério da Saúde arcará com o custo do medicamento	84	263			
Pacientes adicionais cujo custo do medicamento será arcado pela empresa	Todos os pacientes elegíveis clinicamente e incluídos no SUS acima dos 15% estimados no novo AIO				

Contribuição além dos aspectos citados

Em geral, as contribuições se trataram de comentários sobre o tema, sem necessariamente tratar de aspectos técnico-científicos. Entretanto, todos reforçaram a importância da incorporação do Tafamidis meglumina.

“Na vivência clínica prestando assistência aos pacientes com cardiomiopatia amiloide, é muito clara a percepção de que esses pacientes tem um grave fardo de sintomas e sobrevida muito reduzida. É evidente a grande necessidade de um tratamento específico, como o tafamidis, para mudar esse cenário.”(Profissional de Saúde)

“Acredito que poderíamos construir um protocolo com critérios muito bem definidos, dentro da literatura, para que pacientes sintomáticos pudessem ter acesso a essa opção (única) de tratamento.”(Profissional de Saúde)

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Comentários sobre a recomendação preliminar:

“A amiloidose ATTR é uma causa de insuficiência cardíaca , doença que gera um comprometimento funcional muito grande do paciente, comprometendo sua qualidade de vida e com um custo muito elevado para o SUS. O tratamento precoce da Amiloidose ATTR modifica o prognóstico.”

“A cardiopatia amiloidótica é extremamente grave e o tratamento com tafamidis 80mg pode modificar a historia natural da doença. Acompanhando pacientes no Centro de Amiloidose do Dante Pazzanese, vemos que não podemos deixar de beneficiar os pacientes com o tratamento disponível”.

Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 478 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 476 discordaram com a recomendação inicial da Conitec.

Perfil dos participantes

Dos 478 participantes da consulta pública de experiência e opinião, 474 contribuições foram de pessoas físicas e 4 de pessoa jurídica. As características dos participantes estão mostradas nas tabelas 17e 18.

Tabela 17. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 77, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	27 (5,7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	76 (16)
Profissional de saúde	21 (4,4)
Interessado no tema	350 (73,8)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (25)
Sociedade médica	0 (0,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (75)
Outra	0 (0,0)

Tabela 18. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 77, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	301 (63)
Masculino	177 (37)
Cor ou Etnia	
Amarelo	10 (1)
Branco	214 (70)
Indígena	6 (0,0)
Pardo	208 (23)
Preto	40 (5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (1)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	41 (28)
40 a 59 anos	42 (59)
60 anos ou mais	12 (10)
Não informado	382
Regiões brasileiras	
Norte	2 (0)
Nordeste	18 (4)
Sul	245 (51)
Sudeste	209 (44)

Experiência com a tecnologia

Das contribuições 119 afirmaram ter experiência com a tecnologia avaliada. Destas 47 relataram de fato a experiência com a tecnologia. Todas as contribuições foram analisadas na íntegra.

Experiência como paciente

Os pontos positivos da experiência com Tafamidis Meglumina citados pelos pacientes foram: estabilização da progressão da doença, melhora da expectativa e qualidade de vida. Quanto aos efeitos negativos foram reportados dificuldade de acesso, custo elevado.

Efeitos positivos

“Qualidade de vida pois consegui evitar a progressão da doença que sou portador o que aumentou minha expectativa de vida.”

“O medicamento ajuda a controlar a evolução da doença.”

Efeitos negativos

“Dificuldades na aquisição do medicamento.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Das contribuições pertinentes ao uso de Tafamidis Meglumina citadas pelos cuidadores ou responsáveis os pontos positivos estabilização do progresso da doença, qualidade de vida. Em relação aos pontos negativos foi citada a falta de acesso ao medicamento.

Efeitos positivos

“A medicação faz toda diferença no bem estar e na qualidade de vida do paciente”.

Efeitos negativos

“Não há resultados negativos do Tafamidis, porém essa dosagem fornecida pelo SUS é ineficiente para cardiopatia amiloide.”

Experiência como profissional de saúde

Os pontos positivos da utilização do Tafamidis Meglumina descritos pelos profissionais nas contribuições foram: melhora clínica, estabilização da progressão da doença, poucos eventos adversos, melhora da qualidade de vida. Como pontos negativos foram citados os custos e acesso ao medicamento.

Efeitos positivos

“Justamente evitar progressão da doença e evolução para tratamentos complexos como o transplante hepático e cardíaco.”

“Os pacientes melhoram significativamente os sintomas de insuficiência cardíaca, a qualidade de vida, com redução da mortalidade.”

Efeitos Negativos

“maior dificuldade é o custo do medicamento, inacessível se não incorporado pelo SUS”.

Experiência com outra tecnologia

Foram recebidas 63 contribuições que trataram de tecnologias diferentes do Tafamidis Meglumina.

Comentários adicionais

“A cardiopatia amiloide afeta de forma cruel o paciente. O remédio na dosagem correta garante qualidade de vida e longevidade e também melhora inúmeros sintomas da doença, reduzindo a necessidade de outros remédios para disfunções afins. Essencial termos o quanto antes”.

“O tafamidis é o unico medicamento existente para a doença, que é extremamente agressiva. os pacientes são jovens e precisam de mais tempo com qualidade de vida para seguir com seus sonhos e planos”.

“A necessidade de tratamento correto com 80mg, melhora a sobrevida do paciente com ATTR-CM. Existem parâmetros não tangíveis como resgate da qualidade vida e retorno respeito social familiar, que devem ser fortemente considerados”.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 115ª Reunião Ordinária, no dia 01 de dezembro de 2022, deliberou por unanimidade, recomendar a não incorporação do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 792/2022.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS N.º 177, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade.

Ref.: 25000.056731/2022-54, 0030954369.

A SECRETÁRIA 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, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Inter Med*. 2021; 289: 268-292. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13169>

2- Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland — genetic and clinical presentation. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery*. 2020; 54(6): 552-560.

3- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1–18.

4- 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>

5- 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>

6- 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>

7- 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>

8- 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>

9-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>

10-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>

11-Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banyersad 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>

12-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>

13-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>

14-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

15-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. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf

16-Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html

17-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>

18-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>

19-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>

20-Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermarck 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>

21-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>

22-Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar [Internet]. 2018 [capturado em 4 maio. 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolo-clinicodapolineuropatia-amiloidotica-familiar-e-publicado>

23-Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. J Community Genet. 2018; 9: 93-99.

24-Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina [Internet]. Brasília: CONITEC; 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210319_relatrio_600_tafamidis-meglumina_cm-ttr.pdf

25-Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade [Internet]. Brasília: CONITEC; 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatrio_600_Tafamidis-meglumina_CM-TTR.pdf

26- 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.

27- 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

28- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tafamidis meglumina - bula [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2021 [capturado em 02 de agosto. 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100462>

29- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. 2020 Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-demortalidade.html>

30- 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>

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;4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>

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- 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

35- Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement. *Sao Paulo Med J* 2010; 128(4):192-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802010000400003&lng=en&tling=en

36- Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure—Brazilian version—in the elderly. *Qual Life Res* 2007; 16:997–1005. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-007-9170-z>

37- 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>

38- 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>

39- Ministério da Saúde (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019. p75.

40- 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.

41 - Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado setembro de 2022. Disponível em: www.cortellis.com.

42 - Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

43 - Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.

44 - Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

45 - Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

46 - 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.

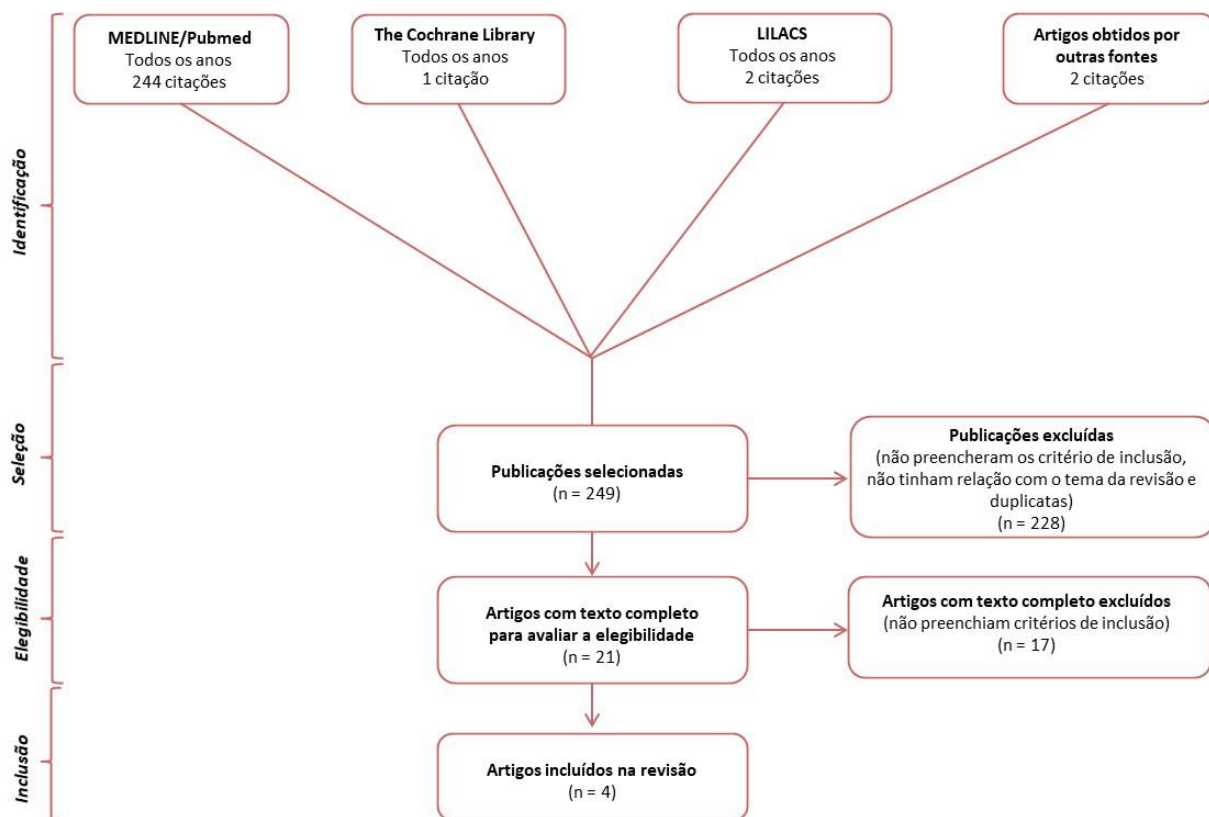


Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos realizada pelo demandante de eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III, acima de 60 anos de idade.

ANEXO 2

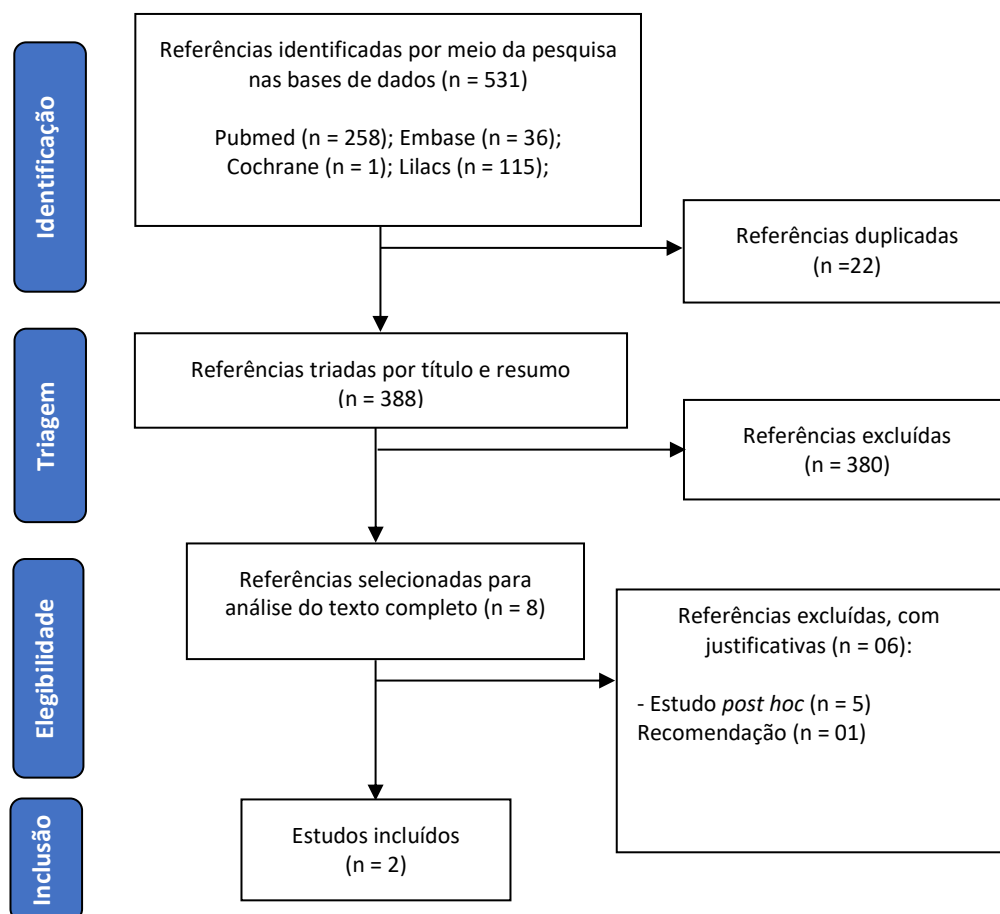


Figura 7. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Quadro 13. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Damy, 2020	Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study	Análise <i>post hoc</i>
Rapezzi, 2021	Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT.	Análise <i>post hoc</i>
Elliott, 2022	Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Análise <i>post hoc</i>
Nativi-Nicolau, 2021	Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT	Análise <i>post hoc</i>
Hanna, 2021	Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial)	Análise <i>post hoc</i>
CADTH, 2020	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Tafamidis Meglumine (Vyndaqel – Pfizer Canada ULC): Indication: For the treatment of adult patients with cardiomyopathy due to transthyretin-mediated amyloidosis, wild-type or hereditary [Internet]	Recomendação

