

# **DOCUMENTO PRINCIPAL**

## **EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

### **TAFAMIDIS MEGLUMINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA AMILOIDE ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (SELVAGEM OU HEREDITÁRIA), CLASSES NYHA II e III, E ACIMA DE 60 ANOS DE IDADE**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do tafamidis meglumina (Vyndaquel®) para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, submetido pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer), ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS – Abril de 2022.

# SUMÁRIO

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>                                                                                                     | <b>4</b>  |
| <b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....</b>                                                                                         | <b>7</b>  |
| <b>LISTA DE TABELAS .....</b>                                                                                                     | <b>8</b>  |
| <b>LISTA DE FIGURAS .....</b>                                                                                                     | <b>11</b> |
| <b>1 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DESTE DOCUMENTO.....</b>                                                                         | <b>13</b> |
| <b>2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....</b>                                                          | <b>15</b> |
| 2.1 Introdução.....                                                                                                               | 15        |
| 2.2 Fisiopatologia.....                                                                                                           | 16        |
| 2.3 Manifestações clínicas.....                                                                                                   | 18        |
| 2.4 Epidemiologia.....                                                                                                            | 19        |
| 2.5 Carga da doença.....                                                                                                          | 22        |
| 2.6 Diagnóstico.....                                                                                                              | 24        |
| 2.7 Tratamento atual da doença.....                                                                                               | 28        |
| <b>3 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS.....</b>                                                                                  | <b>31</b> |
| <b>4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA.....</b>                                                                                    | <b>33</b> |
| 4.1 Indicação.....                                                                                                                | 33        |
| 4.2 Posologia e modo de administração.....                                                                                        | 34        |
| 4.3 Mecanismo de ação .....                                                                                                       | 34        |
| 4.4 Propriedades farmacocinéticas .....                                                                                           | 34        |
| <b>5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>                                                                                                | <b>36</b> |
| 5.1 Objetivo do parecer.....                                                                                                      | 36        |
| 5.2 Pergunta de pesquisa .....                                                                                                    | 36        |
| 5.3 Estratégia de busca e base de dados .....                                                                                     | 38        |
| 5.4 Elegibilidade e triagem.....                                                                                                  | 39        |
| 5.5 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência .....                                                            | 40        |
| 5.6 Resultados da busca realizada.....                                                                                            | 40        |
| 5.7 Síntese dos resultados dos principais estudos incluídos .....                                                                 | 56        |
| 5.8 Outras evidências científicas.....                                                                                            | 62        |
| 5.9 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência .....                                               | 69        |
| 5.10 Considerações sobre as evidências clínicas .....                                                                             | 71        |
| <b>6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO, DE SOCIEDADES MÉDICAS E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....</b> | <b>74</b> |
| 6.1 Agências internacionais de regulação.....                                                                                     | 74        |
| 6.2 Diretrizes clínicas nacionais e internacionais .....                                                                          | 74        |
| 6.3 Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.....                                                             | 75        |
| <b>7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS.....</b>                                                                           | <b>77</b> |
| 7.1 Objetivo .....                                                                                                                | 77        |
| 7.2 População-alvo .....                                                                                                          | 77        |

|           |                                                                             |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.3       | Horizonte da análise.....                                                   | 77         |
| 7.4       | Perspectiva.....                                                            | 77         |
| 7.5       | Comparadores.....                                                           | 77         |
| 7.6       | Taxa de desconto.....                                                       | 78         |
| 7.7       | Desfechos considerados.....                                                 | 78         |
| 7.8       | Estrutura do Modelo .....                                                   | 78         |
| 7.9       | Dados de efetividade.....                                                   | 80         |
| 7.10      | Dados de custo.....                                                         | 86         |
| 7.11      | Análise de sensibilidade determinística .....                               | 93         |
| 7.12      | Análise de sensibilidade probabilística .....                               | 94         |
| 7.13      | Resultados .....                                                            | 94         |
| 7.14      | Considerações sobre o modelo de custo-utilidade .....                       | 96         |
| <b>8</b>  | <b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>                                            | <b>98</b>  |
| 8.1       | População elegível .....                                                    | 98         |
| 8.2       | Intervenção.....                                                            | 100        |
| 8.3       | Horizonte de tempo .....                                                    | 101        |
| 8.4       | Perspectiva.....                                                            | 101        |
| 8.5       | Acesso ao tratamento com tafamidis meglumina.....                           | 101        |
| 8.6       | Custos de tratamento.....                                                   | 101        |
| 8.7       | Análise de sensibilidade determinística .....                               | 102        |
| 8.8       | Resultado do impacto orçamentário.....                                      | 102        |
| 8.9       | Custos evitados para o SUS com o tratamento da PAF-TTR.....                 | 104        |
| 8.10      | Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário .....                  | 107        |
| <b>9</b>  | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                            | <b>109</b> |
| <b>10</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                     | <b>113</b> |
|           | <b>ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>   | <b>123</b> |
|           | <b>ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE.....</b> | <b>124</b> |
|           | <b>ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>                                     | <b>126</b> |
|           | <b>ANEXO 4. CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA PARAMETRIZADAS .....</b>                | <b>127</b> |
|           | <b>ANEXO 5. MACROCUSTEIO (TOP-DOWN) .....</b>                               | <b>132</b> |

## RESUMO EXECUTIVO

**Introdução:** A cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM) é uma cardiomiopatia provocada pela infiltração cardíaca de fibrilas amiloides, levando à rigidez e disfunção do órgão e, conseqüentemente, a insuficiência cardíaca progressiva, complicada por arritmias e distúrbios de condução. A forma hereditária da doença se manifesta, geralmente, depois dos 47 anos de idade, sendo a sobrevida mediana de 2,5 anos após o diagnóstico para os pacientes sem tratamento. Já a forma selvagem acomete quase exclusivamente pessoas com idade mais avançada, com idade média no diagnóstico de 74 anos e sobrevida mediana a partir do diagnóstico em pacientes não tratados de, aproximadamente, 3,5 anos (dependendo do estágio da doença). No geral, a doença provoca aumento da hospitalização, redução da qualidade de vida e morte precoce. O tafamidis meglumina é o único medicamento registrado e aprovado para o tratamento da ATTR-CM, sendo incluído em diretrizes clínicas nacionais e internacionais. Assim, considerando as novas evidências clínicas e o modelo inovador de preço proposto pela empresa, o objetivo deste documento é reapresentar o pedido de incorporação do medicamento, visto que a primeira submissão, de agosto de 2020, resultou na negativa por parte da Conitec e Ministério da Saúde.

**Tecnologia:** Tafamidis meglumina é um medicamento de uso oral indicado para o tratamento da ATTR-CM do tipo selvagem ou hereditária, a fim de reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares.

**Posologia:** Quatro cápsulas de 20mg, uma vez ao dia.

**Caracterização da tecnologia:** O tafamidis meglumina atua como um estabilizador da TTR com alta afinidade e seletividade, cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da dissociação dos tetrâmeros de TTR através da interação seletiva aos sítios de ligação da tiroxina. O medicamento estabiliza cineticamente as formas selvagem e mutantes de TTR sob condições desnaturantes e fisiológicas, além de interromper a cascata amiloidogênica iniciada pela dissociação do tetrâmero e dobramento incorreto do monômero.

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

**Evidências clínicas:** Dois revisores buscaram revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos e estudos de coorte prospectivos e retrospectivos publicadas até 04 de abril de 2022 para responder à pergunta de pesquisa definida previamente e estruturada a partir do

acrônimo PICOS. Esses estudos foram selecionados a partir das pesquisas nas bases de dados recomendadas pelo Ministério da Saúde. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. A avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência foi realizada de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, sendo considerada moderada a alta para o estudo clínico ATTR-ACT. (94) Assim, foi incluído um ensaio clínico de fase II (100) e um ensaio clínico de fase III (93) em quatro publicações diferentes. (94, 95, 100, 101) Comparado ao placebo, em ensaio clínico de fase III, (94) tafamidis meglumina foi superior na redução da mortalidade por todas as causas (HR: 0,70; IC95% 0,51 a 0,96) e hospitalizações por causas cardiovasculares (HR: 0,68; 0,56 a 0,81) ao longo de 30 meses de acompanhamento. Além disso, tafamidis meglumina reduziu, de forma significativa, o declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos;  $p < 0,001$  *versus* placebo) e da qualidade de vida (medida por meio do KCCQ-OS;  $p < 0,001$  *versus* placebo) no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis. (100) Destaca-se que para sobrevida, o efeito foi observado após 18 meses, destacando a importância do rápido início do tratamento desses pacientes. Na análise de extensão dos pacientes incluídos no estudo clínico ATTR-ACT com acompanhamento por até 72 meses, (95) o uso de tafamidis meglumina mostrou uma redução de 44% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes NYHA I ou II no *baseline* (HR: 0,56 [IC 95%: 0,38 a 0,82]  $p = 0,003$ ) e de 35% de redução nos pacientes com classificação NYHA III no *baseline* (HR: 0,65 [IC 95%: 0,41 a 1,01]  $p = 0,06$ ). A avaliação da segurança indicou que a incidência de EAs foi semelhante entre tafamidis meglumina e placebo. Adicionalmente, a descontinuação por EAs emergentes ao tratamento foi menos comum com tafamidis meglumina. (94, 95)

**Modelo de preço para incorporação:** A empresa propôs um modelo de preço com desconto significativo de 46% no primeiro ano da incorporação e desconto progressivo ano a ano, ao longo de cinco anos, tendo como comparador, o atual contrato firmado com o Ministério da Saúde, visto que o tafamidis meglumina está incorporado no SUS para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à TTR (PAF-TTR) e é adquirido de forma centralizada no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

**Avaliação econômica:** Foi realizado uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com ATTR-CM nas classes funcionais II ou III por um horizonte de tempo *lifetime*, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde. Os desfechos avaliados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustado por qualidade (AVAQ). Em relação ao preço para incorporação, a empresa propõe um modelo em que o preço do medicamento é reduzido ano a ano, no horizonte de cinco anos. Os resultados indicaram que tafamidis meglumina proporciona ganhos significativos em efetividade (AVG = 3,28 e AVAQ = 2,55), com necessidade de custos incrementais, resultando em

uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) por AVG de R\$ 369,1 mil e RCEI/AVAQ de R\$ 473,5 mil. O modelo se mostrou robusto quando avaliado por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística. A redução significativa nas RCEI em relação ao modelo submetido em agosto de 2020 (Relatório CONITEC nº 600/2021) é justificada pelo novo modelo de preço aqui proposto.

**Impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise do impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina no SUS, num horizonte de 5 anos. A população elegível foi determinada pelo método epidemiológico, utilizando-se de dados da literatura sobre prevalência e incidência da doença, taxa de diagnóstico, taxa de acesso ao tratamento, entre outras variáveis relevantes para o modelo proposto. A robustez do modelo foi avaliada por meio de uma análise de sensibilidade determinística. A incorporação do tafamidis meglumina mostrou a necessidade de um recurso incremental de R\$ 19,8 milhões no primeiro ano da incorporação, com um impacto acumulado de R\$ 721,7 milhões em cinco anos. A redução significativa do impacto orçamentário incremental em relação ao modelo apresentado em agosto de 2020 (Relatório CONITEC nº 600/2021) é justificada, especialmente, pelo novo modelo de preço aqui proposto. Como o tafamidis meglumina está incorporado no SUS para tratamento da PAF-TTR, o modelo de preço proposto pela empresa para a sua ampliação de uso para tratamento da CM-TTR, vai proporcionar uma redução dos recursos do Ministério da Saúde na ordem de R\$ 87 milhões a R\$ 119 milhões, em cinco anos.

**Considerações finais:** Considerando o exposto neste documento, a empresa entende que essa ressubmissão do pedido de incorporação do tafamidis meglumina é fundamental porque ele é o único tratamento específico para o tratamento da ATTR-CM. No sentido de contribuir para que os pacientes tenham acesso a esse tratamento, a empresa envidou os esforços necessários para apresentar uma proposta de preço que contém um desconto significativo de 46% no primeiro ano e desconto progressivo ao longo de cinco anos, e se compromete, pelos termos aqui apresentados, a praticá-lo mesmo antes de qualquer negociação futura com o Ministério da Saúde, após a sua efetiva incorporação no sistema público de saúde. Esse modelo, adicionalmente, proporcionará economia significativa nos recursos do Ministério da Saúde para a aquisição do medicamento para garantir o acesso dos pacientes ao tratamento da PAF-TTR.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

|                  |                                                                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABTO</b>      | Associação Brasileira de Transplante de Órgãos                                                           |
| <b>ANVISA</b>    | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                                                 |
| <b>ATTR-CM</b>   | Cardiomiopatia Amiloide associada à transtirretina                                                       |
| <b>AVE</b>       | Acidente Vascular Encefálico                                                                             |
| <b>CADTH</b>     | <i>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</i>                                               |
| <b>CEPARM</b>    | Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello                                            |
| <b>CM</b>        | Cardiomiopatia                                                                                           |
| <b>CONITEC</b>   | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS                                                  |
| <b>CRD</b>       | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>                                                              |
| <b>EA</b>        | Evento adverso                                                                                           |
| <b>EAS</b>       | Evento adverso sério                                                                                     |
| <b>ECG</b>       | Eletrocardiograma                                                                                        |
| <b>EMA</b>       | <i>European Medicines Agency</i>                                                                         |
| <b>FDA</b>       | <i>Food and Drug Administration</i>                                                                      |
| <b>HAS</b>       | <i>Haute Autorité de Santé</i>                                                                           |
| <b>HR</b>        | <i>Hazard Ratio</i>                                                                                      |
| <b>IBGE</b>      | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                                          |
| <b>IC</b>        | Intervalo de confiança                                                                                   |
| <b>ICFep</b>     | Insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada                                                    |
| <b>ITT</b>       | Intenção de tratar                                                                                       |
| <b>KCCQ-OS</b>   | <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary</i>                                          |
| <b>LILACS</b>    | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde                                             |
| <b>NICE</b>      | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                 |
| <b>NT-proBNP</b> | Fragmento n-terminal do peptídeo natriurético tipo B                                                     |
| <b>NYHA</b>      | <i>New York Heart Association</i>                                                                        |
| <b>PAF</b>       | Polineuropatia Amiloidótica Familiar                                                                     |
| <b>PCDT</b>      | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas                                                              |
| <b>PTC</b>       | Parecer técnico científico                                                                               |
| <b>QVRS</b>      | Qualidade de vida relacionada à saúde                                                                    |
| <b>RMC</b>       | Ressonância Magnética cardíaca                                                                           |
| <b>SBC</b>       | Sociedade Brasileira de Cardiologia                                                                      |
| <b>SIGTAP</b>    | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS |
| <b>SMC</b>       | <i>Scottish Medicines Consortium</i>                                                                     |
| <b>SUS</b>       | Sistema Único de Saúde                                                                                   |
| <b>TGA</b>       | <i>Therapeutic Goods and Administration</i>                                                              |
| <b>THAOS</b>     | <i>The Transthyretin Amyloid Outcome Survey</i>                                                          |
| <b>TRACS</b>     | <i>Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study</i>                                                           |
| <b>TTR</b>       | Transtirretina                                                                                           |

## LISTA DE TABELAS

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b>  | Questão estruturada no formato PICOS para a sistematização das evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina. ....                                                                                          | 36 |
| <b>Tabela 2.</b>  | Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas. ....                                                                                                                                                                                                               | 38 |
| <b>Tabela 3.</b>  | Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.....                                                                                                                                                                                 | 39 |
| <b>Tabela 4.</b>  | Estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III, e acima de 60 anos de idade.....                                         | 42 |
| <b>Tabela 5.</b>  | Estabilização da TTR na semana 6, mês 6 e mês 12 de tratamento (tafamidis meglumina 20mg/dia), de acordo com o estudo conduzido por Maurer et al., 2015. (99).....                                                                                                                                        | 44 |
| <b>Tabela 6.</b>  | Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer et al., 2018. (93).....                                                                                                                                                                                                           | 48 |
| <b>Tabela 7.</b>  | Síntese dos resultados de eficácia do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade. Estudos clínicos e subanálises. ....                        | 56 |
| <b>Tabela 8.</b>  | Síntese dos resultados de segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes NYHA II e III, em pacientes com 60 anos. ....                                                                | 57 |
| <b>Tabela 9.</b>  | Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM).....                                                                                                             | 58 |
| <b>Tabela 10.</b> | Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM).....                                                                                                             | 60 |
| <b>Tabela 11.</b> | Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE do ensaio clínico denominado ATTR-ACT conduzido para avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária)..... | 71 |
| <b>Tabela 12.</b> | Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para tafamidis meglumina.....                                                                                                                                                                                        | 83 |
| <b>Tabela 13.</b> | Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para placebo. ....                                                                                                                                                                                                   | 83 |
| <b>Tabela 14.</b> | Probabilidade mensal do recebimento de transplante cardíaco para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.....                                                                                                                                                                               | 84 |
| <b>Tabela 15.</b> | Incidência e tempo médio de internação para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR de acordo com comparador, considerando-se os dados do ensaio clínico ATTR-ACT. (93).....                                                                                                                | 84 |



|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 16.</b> | Incidência mensal de eventos adversos de acordo com os dados do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (93).....                                                                                                                                                                                                                                                                                | 85  |
| <b>Tabela 17.</b> | Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da cardiomiopatia amiloide associada à TTR.....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 86  |
| <b>Tabela 18.</b> | Preço do tafamidis meglumina 20mg aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando a informação pública de abril de 2022.....                                                                                                                                                                                                                               | 88  |
| <b>Tabela 19.</b> | Preço do tafamidis meglumina 20mg praticado pelo Ministério da Saúde por meio do contrato nº 251, de 2021 (última aquisição realizada pelo governo).....                                                                                                                                                                                                                                     | 88  |
| <b>Tabela 20.</b> | Proposta de preço para o tafamidis meglumina 20mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos, no período de cinco anos e comparação com o preço praticado pelo Ministério da Saúde em sua última aquisição. ....                                                                                                                                                                        | 90  |
| <b>Tabela 21.</b> | 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. ....                                                                                                                                                                                                 | 90  |
| <b>Tabela 22.</b> | 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 proposto para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg no SUS, no modelo de redução anual, em cinco anos.....                   | 91  |
| <b>Tabela 23.</b> | 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 para o ano 1 e uma redução de 10% ano a ano até o quinto ano, e a proposta para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg no SUS, no modelo de redução anual, em cinco anos. .... | 91  |
| <b>Tabela 24.</b> | Resumo dos custos do manejo dos eventos adversos em pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR, definido por meio de macrocusteio. ...                                                                                                                                                                                                                                            | 92  |
| <b>Tabela 25.</b> | Custos relacionados ao transplante cardíaco no Sistema Único de Saúde. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 93  |
| <b>Tabela 26.</b> | Custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 93  |
| <b>Tabela 27.</b> | Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) no horizonte de tempo toda a vida ( <i>lifetime</i> ), por paciente na perspectiva do SUS.....                                                                                                                                                           | 94  |
| <b>Tabela 28.</b> | Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 95  |
| <b>Tabela 29.</b> | Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2022 a 2026. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 99  |
| <b>Tabela 30.</b> | Estimativa da população com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina elegível ao tratamento com tafamidis meglumina.....                                                                                                                                                                                                                                                           | 99  |
| <b>Tabela 31.</b> | População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.....                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 100 |
| <b>Tabela 32.</b> | Pacientes a serem tratados com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 101 |
| <b>Tabela 33.</b> | Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes com ATTR-CM, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$). Cenário alternativo 2 .....                                                                                                                                                                         | 103 |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 34.</b> | Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística. Cenário referência.....                                                                                                                                                         | 103 |
| <b>Tabela 35.</b> | Quantidade aprovada do procedimento 0604540060 (tafamidis 20mg) no SUS em 2020 e 2021. ....                                                                                                                                                      | 105 |
| <b>Tabela 36.</b> | Estimativa da quantidade aprovada do procedimento 0604540060 (tafamidis 20mg) no SUS em cinco anos. ....                                                                                                                                         | 105 |
| <b>Tabela 37.</b> | Estimativa do preço unitário a ser praticado pelo Ministério da Saúde em cinco anos para o tafamidis meglumina 20mg cápsula, considerando-se o atual contrato (nº 251, de 2 de dezembro de 2021) .....                                           | 106 |
| <b>Tabela 38.</b> | 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..... | 106 |
| <b>Tabela 39.</b> | 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..... | 106 |
| <b>Tabela 40.</b> | Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.....                                                                                                                                                                        | 124 |
| <b>Tabela 41.</b> | Estudos excluídos após análise completa do texto e motivos da exclusão.....                                                                                                                                                                      | 126 |

## LISTA DE FIGURAS

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b>  | Fisiopatologia das amiloidoses associadas à transtirretina, segundo Ruberg et al., 2019. (9).....                                                                                                                                                                                                                         | 17 |
| <b>Figura 2:</b>  | Representação esquemática do fluxograma para diagnóstica da cardiomiopatia associada à transtirretina (ATTR-CM) proposta pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em seu posicionamento sobre diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca publicado em 2021. (58).....                                                | 28 |
| <b>Figura 3.</b>  | Vyndaquel® (tafamidis meglumina) interrompe a cascata amiloidogênica pela estabilização dos tetrâmeros de TTR. Adaptado de Castano et al., 2015. (92).....                                                                                                                                                                | 34 |
| <b>Figura 4.</b>  | Fluxograma da seleção dos estudos 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. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde..... | 41 |
| <b>Figura 5.</b>  | Variação média dos mínimos quadrados a partir do baseline de NT-proBNP (A), troponina I (B) e troponina T (C) durante o tratamento com tafamidis meglumina, segundo Maurer et al., 2015. (99).....                                                                                                                        | 45 |
| <b>Figura 6.</b>  | Análise de mortalidade por todas as causas, segundo Maurer et al., 2018. (93)....                                                                                                                                                                                                                                         | 49 |
| <b>Figura 7.</b>  | Resultados gerais e de subgrupo calculados com o uso do método de Finkelstein-Schoenfeld, mortalidade por todas as causas e hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares, segundo Maurer et al., 2018. (93).....                                                                                                | 50 |
| <b>Figura 8.</b>  | Variação no teste de caminhada de seis minutos a partir do baseline, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer et al., 2018. (93).....                                                                                                                                                                                  | 50 |
| <b>Figura 9.</b>  | Variação na qualidade de vida (escore KCCQ-OS) a partir do baseline, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer et al., 2018. (93).....                                                                                                                                                                                  | 51 |
| <b>Figura 10.</b> | Curva Kaplan-Meier do tempo para mortalidade (todas as causas) no estudo ATTR-ACT (93) e em seu estudo de extensão, comparado ao modelo extrapolado para o grupo placebo, segundo Elliot et al., 2022. (94).....                                                                                                          | 55 |
| <b>Figura 11.</b> | Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes com classificação funcional NYHA I ou II, de acordo com o estudo conduzido por Sultan et al., 2017. (103) .....                                                                                                                                              | 63 |
| <b>Figura 12.</b> | Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes selvagens, de acordo com o estudo conduzido por Sultan, 2017. (103).....                                                                                                                                                                                     | 64 |
| <b>Figura 13.</b> | Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática da literatura e conduzido para avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária). (93).....            | 70 |
| <b>Figura 14.</b> | Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) selvagem e hereditária. ....                                                                                                                      | 79 |
| <b>Figura 15.</b> | Parametrização das curvas de sobrevida de pacientes com ATTR-CM por classificação funcional NYHA, a partir dos dados obtidos do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (93) Pacientes transplantados não foram inseridos.....                                                                                                | 82 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 16.</b> Parametrização da curva de tempo em tratamento com o tafamidis meglumina (função exponencial).....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 85  |
| <b>Figura 17.</b> Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustado por qualidade). ....                                                                                                                                                                                                                                                           | 95  |
| <b>Figura 18.</b> Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade).....                                                                                                                                                                                                                                      | 96  |
| <b>Figura 19.</b> Representação da estimativa de pacientes a serem tratados com tafamidis meglumina e o custo mensal por paciente, ano a ano, considerando o modelo de preço reduzido, no cenário alternativo 2 de impacto orçamentário. ....                                                                                                                                                               | 102 |
| <b>Figura 20.</b> Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário referência .....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 104 |
| <b>Figura 21.</b> Representação do impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR) em cinco anos, considerando-se a economia estimada de recursos do Ministério da Saúde para a aquisição desse medicamento para o tratamento da polineuropatia amiloide familiar associada à transtirretina (PAF-TTR). .... | 107 |
| <b>Figura 22.</b> Parametrização das curvas de acordo com distribuição exponencial. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 127 |
| <b>Figura 23.</b> Parametrização das curvas de acordo com distribuição Weibull. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 128 |
| <b>Figura 24.</b> Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-normal. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 129 |
| <b>Figura 25.</b> Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-logística.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 130 |
| <b>Figura 26.</b> Parametrização das curvas de acordo com distribuição Gamma. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 131 |

## 1 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DESTE DOCUMENTO

Em agosto de 2020, a Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer), submeteu um primeiro dossiê ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) para apreciação pela Comissão, objetivando a incorporação do tafamidis meglumina (Vyndaquel®) no tratamento de pacientes ATTR-CM, selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade. Após avaliação, a Comissão, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação. Após a consulta pública, na 95ª reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de março de 2021, a Comissão deliberou pela recomendação final de não incorporação de tafamidis meglumina para tal indicação. À época, os membros do plenário reconheceram que a demanda envolvia a proposta de tratamento para uma condição clínica rara; porém, o preço proposto para incorporação da tecnologia era muito elevado, não sendo justificado pelas evidências científicas apresentadas, consideradas pouco robustas. (1)

A partir desse histórico, e considerando-se que o tafamidis meglumina é o único medicamento aprovado e indicado para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina e, portanto, capaz de reduzir a mortalidade por todas as causas e hospitalização por causas cardiovasculares, a Pfizer optou pela ressubmissão do pedido de incorporação do citado medicamento, nos termos e condições apresentados, detalhadamente, neste documento técnico-científico.

Assim, para que os pacientes tenham acesso a esse tratamento no SUS, a empresa envidou os esforços necessários para apresentar um novo dossiê, com uma nova proposta de preço, que contém um desconto significativo de 46% no primeiro ano da incorporação e descontos progressivos ao longo de cinco anos, em relação ao atual contrato firmado com o Ministério da Saúde, visto que o tafamidis meglumina já está incorporado para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à TTR (PAF-TTR). O resultado dessa proposta inovadora (visto que o modelo propõe uma redução de preço em cinco anos, mesmo antes de qualquer negociação pós incorporação), é uma redução significativa da RCEI/AVAQ em relação à proposta de 2020 (REI/AVAQ = R\$ 931 mil *versus* R\$ 473,5 mil) e, redução igualmente significativa, no impacto orçamentário acumulado em 5 anos. Nesse caso, o impacto orçamentário incremental foi reduzido de R\$ 1,46 bilhão para aproximadamente R\$ 721,7 milhões em cinco anos, ou seja, redução de 50%. (1)

Adicionalmente, esse modelo proporcionará economia significativa nos recursos do Ministério da Saúde para a aquisição do medicamento para garantir o acesso dos pacientes ao tratamento da PAF-TTR, podendo variar entre R\$ 88 milhões a R\$ 119 milhões, em cinco anos.

Feitas essas considerações iniciais, a empresa acredita que esses aspectos motivam a ressubmissão do pleito de incorporação (na verdade, ampliação de uso) do tafamidis meglumina no SUS, esperando que o conjunto das informações apresentadas a seguir possa contribuir para a recomendação apropriada da CONITEC e, conseqüentemente, para a melhor tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema.

## **2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Introdução**

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos, resultando em morbidade cronicamente debilitante e mortes dos pacientes acometidos. (2)

A fisiopatologia das amiloidoses consiste na toxicidade de moléculas precursoras aberrantes, como consequência de mutações ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias e, finalmente, se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Esse processo de formação e acúmulo de fibrilas de amiloide resulta em uma disfunção progressiva de diversos órgãos, gerando impacto considerável na qualidade de vida e aumento das taxas de hospitalizações e mortalidade. (3-6)

Dentre as mais de 30 proteínas amiloidogênicas conhecidas atualmente, a transtirretina (TTR) se destaca como a principal envolvida no desenvolvimento de amiloidoses sistêmicas. (2, 5, 7, 8) As amiloidoses associadas à TTR são caracterizadas pela deposição tecidual de agregados de filamentos amiloides e podem levar a manifestações como neuropatia periférica grave, cardiomiopatia (CM), disautonomia, entre outras lesões sistêmicas. (9, 10)

Especificamente sobre a manifestação cardíaca, a cardiomiopatia amiloide por transtirretina (ATTR-CM) é uma doença grave e fatal caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides de transtirretina (TTR) no músculo cardíaco (miocárdio), resultando em sintomas progressivos de insuficiência cardíaca, aumento do risco de arritmias e anormalidades de condução. (6, 11-14) À medida em que a doença progride, os pacientes com ATTR-CM apresentam crescente incapacidade funcional e perda significativa da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (6) Geralmente, o prognóstico de pacientes não tratados é ruim, com expectativa de vida entre 2 e 6 anos a partir do diagnóstico. (14) Portanto, o diagnóstico na fase inicial da doença é fundamental para a melhora do prognóstico dos pacientes. (13)

A cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) pode ser classificada de acordo com o genótipo: CM amiloide hereditária, causada por uma das mutações hereditárias conhecidas (autossômicas dominantes) no gene TTR, ou selvagem (também conhecida como CM amiloide sistêmica senil ou senil), quando o paciente não apresenta mutações envolvidas com o desenvolvimento da doença. (11)

A forma hereditária se manifesta, geralmente, depois dos 47 anos de idade, sendo a sobrevida mediana de 2,5 anos após o diagnóstico para os pacientes sem tratamento. (11, 15). A doença pode apresentar graus variáveis de insuficiência cardíaca crônica, por vezes acompanhada por bradi/taquiarritmias e, com maior frequência, por polineuropatia. Contudo, a ATTR-CM hereditária pode ser de manifestação exclusivamente cardíaca. (12, 16)

Já a forma selvagem da ATTR-CM é quase que exclusivamente uma doença de pacientes com idade mais avançada, com idade média no diagnóstico de 74 anos e sobrevida mediana a partir do diagnóstico em pacientes não tratados de aproximadamente 3,5 anos (dependendo do estágio da doença). (11) Além da insuficiência cardíaca, também são comuns nesta apresentação, as manifestações do sistema de condução e arritmias atriais. (11)

Conforme demonstrado na seção 2.4 “Epidemiologia”, a ATTR-CM pode ser considerada uma doença rara, de acordo com a definição do Ministério da Saúde (doença que afeta 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos), (17) sendo que essa doença, até recentemente, não tinha tratamento específico. Na prática clínica, o tratamento para ATTR-CM consistia no manejo sintomático da insuficiência cardíaca e na realização de transplante hepático ou cardíaco (isolado ou combinado com o hepático para algumas variantes da forma hereditária). (18) Nesse aspecto, a introdução de um medicamento eficaz, seguro e modificador da história natural da doença, como demonstrado no capítulo 3 “Evidências clínicas”, contribui para que o sistema de saúde possa se organizar para a realização correta do diagnóstico dos pacientes e, conseqüentemente, buscar a oportunidade do tratamento para os pacientes elegíveis.

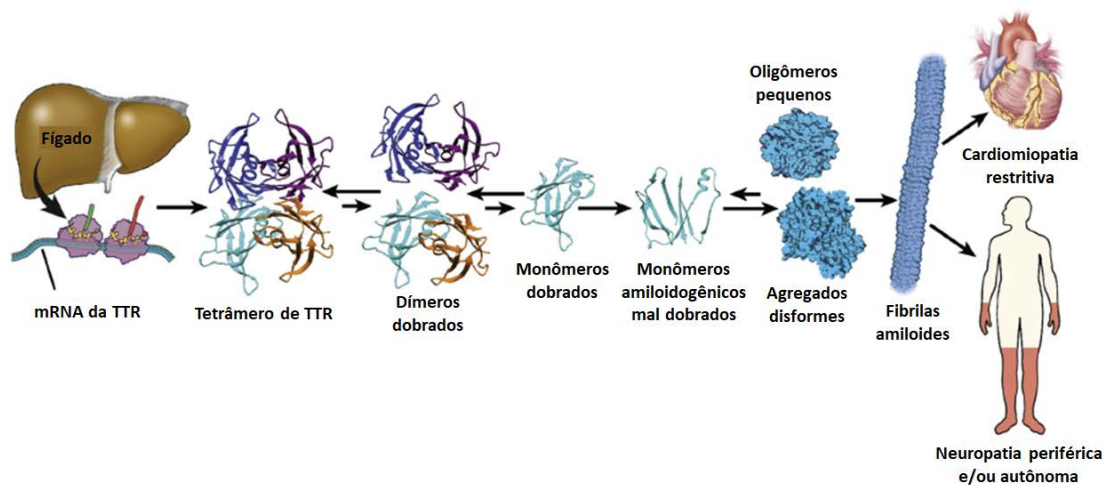
Assim, por meio deste documento, a empresa **reapresenta** o pedido de incorporação do tafamidis meglumina para tratamento da ATTR-CM em pacientes com NYHA II ou III, acima de 60 anos, dada a sua não incorporação pelo Ministério da Saúde em 10 de março de 2021, (19) decisão essa adotada após a recomendação desfavorável da Conitec, (1) a partir do pedido de incorporação feito pela empresa em 07 de agosto de 2020. Os motivos que justificam essa nova submissão foram descritos no capítulo 1.

## **2.2 Fisiopatologia**

Antes conhecida como pré-albumina, a TTR é uma proteína tetramérica que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Os tetrâmeros de TTR são secretados naturalmente pelo fígado (98%) para a corrente sanguínea e, em menores quantidades, pelo plexo coroide para o líquido cefalorraquidiano, e pelas células epiteliais pigmentadas da retina



para o humor vítreo. (10, 11, 20) Essa proteína também pode estar envolvida em processos intracelulares como proteólise, regeneração das células nervosas, autofagia e homeostase da glicose. (21) Quando sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias da doença, ou por outros mecanismos, como no envelhecimento, ocorre sua consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob forma de agregados de filamentos amiloides (Figura 1). (11, 22, 23)



**Figura 1.** Fisiopatologia das amiloidoses associadas à transtirretina, segundo Ruberg *et al.*, 2019. (11)

O mecanismo final que leva à lesão tecidual ainda não foi completamente estabelecido, mas sabe-se que o estresse oxidativo, a resposta inflamatória e a apoptose estão envolvidos no processo. (23) Os tecidos mais lesionados pelo depósito de substância amiloide são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e olhos. (24)

O gene que codifica a TTR está localizado no cromossomo 18, sendo que mais de 100 mutações pontuais já foram identificadas e associadas à amiloidose. (11, 25) Comumente, estas mutações são resultado de uma troca de aminoácidos da sequência natural da proteína, alterando algumas de suas propriedades. (26, 27) Observa-se, contudo, que na forma selvagem da doença, a sequência genética da TTR é normal. (11)

As mutações da TTR estão associadas a diferentes apresentações clínicas da doença, permitindo uma boa correlação genótipo-fenótipo para a maioria das alterações já descritas. (28, 29) A ATTR-CM está associada a mais de 2/3 das variantes patogênicas de TTR,

sendo elas: Asp18Asn, Val20Ile, Pro24Ser, Ala45Thr, Ala45Ser, His56Arg, Gly57Arg, Ile68Leu, Ala81Thr, Ala81Val, His88Arg, Gln92Lys, Arg103Ser, Leu111Met e Val122Ile<sup>1</sup>. A mutação Val30Met<sup>1</sup>, geralmente associada à PAF-TTR, também pode cursar algum grau de CM amiloide. (9, 11, 20, 25, 29, 31-36) Dentre as variantes da TTR relacionadas, predominantemente às manifestações cardíacas, destaca-se a substituição da valina pela interleucina na posição 122 (Val112Ile), sendo essa a mutação que afeta a maior parte dessa população. (37)

## 2.3 Manifestações clínicas

Na ATTR-CM ocorre infiltração cardíaca pelas fibrilas amiloides, levando à rigidez e disfunção do órgão. A história natural da doença inclui, principalmente, insuficiência cardíaca progressiva, complicada por arritmias e distúrbios de condução. (11)

A insuficiência cardíaca pode ser inicialmente assintomática em alguns pacientes; contudo, sinais e sintomas progressivos são comuns, incluindo fadiga progressiva, redução da tolerância a atividades e falta de ar ao esforço. A perda de peso também é um sintoma comum e pode ser secundário à caquexia cardíaca ou como um efeito sistêmico da doença. Com a progressão, observa-se insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção reduzida, predominantemente associada à causa de morte precoce. (38)

Como quase todos os tecidos podem ser afetados pelo depósito de amiloide, incluindo tecidos moles, a amiloidose associada à TTR também pode causar síndrome de aprisionamento de nervo, sendo a síndrome do túnel do carpo a mais comum. A presença desta síndrome entre pacientes com ATTR-CM selvagem é de, aproximadamente, 50% e é considerada como uma manifestação inicial comum. Estenose espinhal lombar e outras manifestações ortopédicas também foram relatadas em pacientes com ATTR-CM selvagem. Distúrbios de condução também podem ocorrer e são mais comuns em pacientes com a forma selvagem da doença, com até um terço dos pacientes necessitando de marcapasso definitivo. O mesmo é observado para as arritmias atriais, com ocorrência em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes no momento do diagnóstico e em quase todos durante o curso da doença. Fibrilação atrial pode ocorrer com resposta ventricular controlada devido ao distúrbio de condução

---

<sup>1</sup> Anteriormente, a numeração das alterações na TTR considerava apenas a proteína final, composta pelos aminoácidos 21 a 147, sem os aminoácidos de sinalização, de 1 a 20. Recentemente, a nomenclatura foi atualizada, incluindo os 20 aminoácidos que são clivados na proteína TTR final. Dessa forma, a mutação Val30Met passa a ser chamada de Val50Met, assim como a mutação Val122Ile passa a ser nomeada de Val142Ile, correspondendo, portanto, às mesmas variantes. (20, 30) Contudo, neste dossiê, foi adotada a nomenclatura antiga, a fim de se manter em linha àquela utilizada nos ensaios clínicos aqui apresentados.

subjacente. Quando presente, a fibrilação atrial torna-se persistente na maioria dos pacientes com ATTR-CM selvagem. (11)

O curso clínico é mais variável para pacientes com a forma hereditária, comparado com pacientes com a forma selvagem da doença. (11) As manifestações clínicas em pacientes com mutações associadas a TTR depende da mutação e outros fatores, como idade de início da doença, padrão de herança genética, sexo, entre outros. Os sintomas cardíacos são similares aos observados em pacientes com a forma selvagem; porém, os sintomas neurológicos geralmente são mais graves, incluindo sintomas sensoriais (dormência, formigamento/queimação), motores (fraqueza) e autonômicos (hipotensão ortostática, diarreia/constipação e disfunção sexual, por exemplo). (39)

## 2.4 Epidemiologia

De acordo com a literatura, as estimativas epidemiológicas (incidência e prevalência) da ATTR-CM ainda não estão devidamente descritas; portanto, as estimativas mundiais da doença não são definitivamente conhecidas. (40)

Para a forma hereditária da doença, também, há uma dificuldade em se estabelecer a prevalência devido à diversidade geográfica das mutações associadas a TTR; porém, é considerada uma situação clínica rara. (41, 42) Por exemplo, um estudo retrospectivo de ATTR-CM realizado na França em 2017, a partir de dados registrados em uma base nacional entre 2011 e 2017, mostrou que, apesar do aumento nas taxas de incidência neste período (de 0,5 por 100.000 em 2011 para 1,8 por 100.000 em 2017) e prevalência (0,8 por 100.000 em 2011 para 4,2 por 100.000 em 2017), as mesmas podem ser consideradas baixas e com características de doença rara. (43)

Gilstrap et al., 2019 (44) conduziram e publicaram uma análise retrospectiva, na perspectiva dos EUA, com o objetivo primário de avaliar a incidência e prevalência (ambas medidas por 100.000 pessoas-ano) da amiloidose cardíaca (a qual inclui tanto ATTR-CM, quanto amiloidose de cadeia leve) em pacientes com idade  $\geq 65$  anos e que foram internados entre 2000 e 2012 e registrados por meio do sistema de reembolso norte americano de saúde. Os autores verificaram que a prevalência e incidência da amiloidose cardíaca aumentaram neste período, passando de 18,0 casos (IC95%, 11,7-18,5) por 100.000 pessoas-ano para 55,2 (IC 95%, 54,3-56,0) por 100.000 pessoas-ano para prevalência, e de 8,0 casos (IC 95%, 7,5-8,2) 100.000 pessoas-ano para 16,6 casos (IC 95%, 16,2-17,1) por 100.000 pessoas-ano no caso da incidência.

O maior crescimento, tanto da prevalência quanto da incidência, foi observado em pacientes com idade  $\geq 75$  anos.

Estima-se, ainda, que a mutação Val122Ile ocorra em 3% a 4% dos indivíduos africanos ou afro-caribenhos. No entanto, a penetrância da doença é incompleta (50% aos 80 anos de idade), mas ainda pode estar sub-reconhecida como causa de insuficiência cardíaca. (45, 46)

Conforme apontado na seção 2.2 “Fisiopatologia”, as mutações TTR estão associadas a diferentes apresentações clínicas, sendo que a mutação Val30Met é a mais disseminada pelo mundo, sendo endêmica em Portugal, Suécia e Japão e, provavelmente, a mais comum no Brasil. Outra mutação muito frequente é a Val122Ile, que está relacionada ao desenvolvimento de cardiomiopatia em pacientes acima dos 60 anos de idade; portanto, de maior interesse no âmbito deste documento.

Para a forma selvagem da ATTR-CM, ao avaliar o registro do tafamidis meglumina na União Europeia, com base em dados de uma população de, aproximadamente, 506 milhões pessoas, a *European Medicines Agency* (EMA) estimou uma prevalência da ATTR-CM selvagem de 3 casos para cada 10.000 pessoas, (47) o que equivale a 30 casos para 100.000 pessoas (para facilitar a comparação de 65 casos para 100 mil pessoas usado como referencial pelo Ministério da Saúde para a definição de doença rara). (17) Evidências mais recentes têm sugerido que a ATTR-CM selvagem pode ser encontrada em pacientes com outras condições associadas ao envelhecimento, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e estenose aórtica. (13)

Para a forma selvagem da ATTR-CM, observa-se que a prevalência aumenta com a idade. (41, 42) Um estudo realizado por González-López *et al.*, 2015 (48) em pacientes com mais de 60 anos e hospitalizados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, concluiu que 13% dessa população apresentava a forma selvagem da amiloidose por TTR. Outros estudos verificaram, ainda, que essa forma da ATTR-CM está presente em 16% dos pacientes submetidos à substituição da válvula aórtica transcater devido a estenose aórtica grave e em 1% a 2% daqueles submetidos a cintilografia óssea por motivos não cardíacos. (49, 50) Mais recentemente, a partir dos dados de 1.235 pacientes atendidos em unidades de saúde de sete regiões de Minnesota/EUA, AbouEzzeddine *et al.*, 2021 (51) verificaram que, na coorte de pacientes com ICFEP que passou por triagem prévia (286 pessoas), a prevalência de ATTR-CM foi de 6,3% (IC95% 3,8% a 9,8%), com claro aumento nas pessoas com mais idade (0% nas pessoas entre 60 e 69 anos e 21% em pessoas com idade  $\geq 90$  anos).

No Brasil, o Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) é o principal serviço de atendimento integral dos pacientes com amiloidoses, e que apesar de ter, cada vez mais, identificado novas mutações, tais como a Val122Ile, (29) ainda não há publicações com as estimativas da prevalência e incidência da ATTR-CM no país. (29)

#### **2.4.1 Frequência dos genótipos associados à ATTR-CM**

A frequência da Val122Ile na população afro-americana é estimada em 3% a 3,9%, com a maioria dos indivíduos heterozigotos desenvolvendo cardiomiopatia amiloide de início tardio. Nos Estados Unidos, a frequência da Val122Ile nas populações branca e hispânica é estimada em 0,44% e 0%, respectivamente. (9)

Ainda para os Estados Unidos, dados do registro *The Transthyretin Amyloid Outcome Survey* (THAOS) identificou 47 mutações TTR associadas à amiloidose ATTR hereditária (incluindo ATTR-CM e PAF-TTR), sendo a mais comum a Val122Ile (45,3%), seguida pela Thr60Ala (20,4%) e Val30Met (6%). Adicionalmente, entre indivíduos americanos, aqueles com a forma selvagem da doença eram mais idosos e caucasianos, enquanto os pacientes com mutação Val122Ile eram, principalmente, descendentes de africanos. Para as duas populações, observou-se um maior percentual de homens, especialmente entre a forma selvagem. (52)

A avaliação dos dados de 1.411 pacientes sintomáticos (1.286 com ATTR-CM hereditária e 125 com ATTR-CM selvagem) a partir do registro THAOS para a Europa Ocidental (dados de nove países), mostrou que os genótipos e fenótipos variam consideravelmente entre os países. Contudo, quatro mutações (Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala e Ile68Leu), além da ATTR-CM selvagem foram associadas, majoritariamente, às manifestações cardíacas das amiloidoses identificadas. (53)

Para o Brasil, dados do registro THAOS específico para a coorte brasileira (n=160) indicaram que 8,1% apresentavam mutações não Val30Met, sendo a mutação Val122Ile uma das identificadas nesse grupo. Especificamente para os pacientes sintomáticos, observou-se que o envolvimento cardíaco estava presente em 35,2%, sendo 32,8% com mutação Val30Met e 66,7% mutações não Val30Met. (54)

Mais recentemente, Szor *et al.*, 2021 (55) avaliaram os dados dos pacientes com amiloidose AL e ATTR acompanhados no complexo do HCFMUSP (ICESP e INCOR), considerando-se o período de 2006 a 2021. Do total de 176 pacientes identificados, 125 foram incluídos na

análise, sendo 43 (34%) diagnosticados com amiloidose ATTR. Desse total, 28 (65%) apresentavam ATTR-CM do tipo hereditária, 6 (14%) apresentavam ATTR-CM do tipo selvagem, sendo que para 9 pacientes (21%) o *status* da mutação não estava disponível. Entre os pacientes com ATTR-CM hereditária, as mutações Val122Ile (46%) e Val30Met (39%) foram as predominantes, apesar de que outras também foram identificadas, como as mutações Glu89Lys, Thr60Ala, Phe64Leu e Ala19Asp (3,5% cada).

Neste ano, Fernandes *et al.*, 2022 (56) descreveram o perfil clínico, laboratorial, eletrocardiográfico e de métodos de imagem em um grupo de pacientes com amiloidose sistêmica encaminhados a um centro de referência cardiológico. O objetivo desse artigo foi o levantamento de dados para uma melhor compreensão das características da doença no Brasil, propiciando a criação de novas estratégias de manejo. Foram avaliados 105 pacientes (com mediana de idade de 66 anos), sendo 62 homens, dos quais 83 indivíduos apresentavam amiloidose por transtirretina (ATTR) e 22 amiloidose por cadeia leve (AL). Na ATTR, 68,7% eram de caráter hereditário (ATTRh) e 31,3% do tipo selvagem (ATTRw). As mutações mais prevalentes foram Val142Ile (45,6%) e Val50Met (40,3%). O tempo de início dos sintomas ao diagnóstico foi 0,54 e 2,15 anos nas formas AL e ATTR ( $p < 0,001$ ), respectivamente. O acometimento cardíaco foi observado em 77,9% dos ATTR e 90,9% dos pacientes com a forma AL. Observaram-se alterações de condução atrioventricular em 20% e intraventricular em 27,6% dos pacientes, sendo 33,7% na ATTR e 4,5% das AL ( $p = 0,006$ ). A forma ATTRw apresentou mais arritmias atriais que os ATTRh (61,5% x 22,8%;  $p = 0,001$ ). Ao ecocardiograma a mediana da espessura do septo na ATTRw x ATTRh x AL foi de 15 mm x 12 mm x 11 mm ( $p = 0,193$ ). Observou-se BNP elevado em 89,5% dos indivíduos (mediana 249 ng/mL, IQR 597,7) e elevação da troponina em 43,2%. (56)

## 2.5 Carga da doença

Apesar de ser um conjunto de situações clínicas pouco prevalentes, uma pesquisa publicada em 2018 descreveu a carga das amiloidoses (PAF-TTR e ATTR-CM) em pacientes ( $n=60$ ) e cuidadores ( $n=32$ ) espanhóis e norte-americanos, em termos de produtividade no trabalho e utilização de recursos dos serviços de saúde dos pacientes e seus cuidadores. (57) De forma resumida, os principais resultados, na perspectiva dos pacientes, estão apresentados na sequência, no sentido de contribuir com a discussão sobre a relevância da ATTR-CM no contexto do indivíduo, das famílias e dos sistemas econômico e de saúde.

### **A) Produtividade no trabalho**

No total, 33% dos pacientes incluídos no estudo que estavam empregados completaram o questionário *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem* (WPAI-SH) para avaliação da produtividade no trabalho. O WPAI-SH é um questionário que avalia seis itens relacionados ao *status* atual do trabalho, horas trabalhadas, horas perdidas no trabalho, grau de quanto o problema específico de saúde (nesse caso, as amiloidoses) afetou a produtividade no trabalho e atividades regulares nos últimos sete dias. Os escores de cada subescala é expresso em percentual de prejuízo, sendo que as maiores porcentagens representam um maior prejuízo ao paciente. (57)

Os pacientes com PAF-TTR e ATTR-CM perderam, em média,  $50,1\% \pm 35,6\%$  do trabalho devido à doença. De modo geral, o prejuízo ao trabalho foi de  $76,3\% \pm 37,7\%$  nos pacientes com PAF-TTR e com ATTR-CM. Os pacientes com ambas as condições (PAF-TTR e ATTR-CM) apresentaram maior média no prejuízo da atividade devido à amiloidose ( $73,6\% \pm 20,1\%$ ), quando comparado àqueles somente com PAF-TTR ( $47,5\% \pm 27,7\%$ ) ou somente com ATTR-CM ( $55,0\% \pm 28,8\%$ ). (57)

### **B) Utilização de recursos do sistema de saúde**

A maioria dos pacientes incluídos no estudo (80%) reportou ter recebido atendimento ambulatorial nos três meses anteriores à pesquisa. Durante esse período, 21% dos pacientes também reportaram ter sido atendidos na emergência e 15,0% foram hospitalizados. Além disso, 6,7% solicitaram serviço profissional de cuidado domiciliar. (57)

### **C) Carga para os cuidadores**

No total, o estudo incluiu 32 cuidadores dos EUA e da Espanha. Observou-se que são gastas, em média,  $45,9 \pm 50,4$  horas por semana com os cuidados de pacientes com PAF-TTR e ATTR-CM. (57) Os cuidadores americanos de pacientes com amiloidoses reportaram piores escores para saúde mental no questionário *12-Item Short Form* (SF-12)<sup>2</sup> ( $33,0 \pm 10,0$ ) do que

---

<sup>2</sup> O SF-12 é um questionário que avalia a saúde física e mental. É composto por oito escores de subescalas (funcionamento físico, função física, dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, função emocional e saúde mental) e duas medidas resumidas (componente de saúde física e componente de saúde mental). Maiores escores indicam melhores níveis de saúde.

aqueles sem amiloidose ( $49,4 \pm 12,8$ ). Esses escores obtidos pelos cuidadores foram comparáveis aos observados para os pacientes com amiloidose ( $33,6 \pm 11,5$ ). (57)

Os cuidadores também responderam ao questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)<sup>3</sup>, a fim de avaliar seus níveis de ansiedade e depressão. De modo geral, os cuidadores americanos de pacientes com amiloidoses reportaram depressão moderada ( $10,3 \pm 5,9$ ), enquanto os cuidadores americanos de pessoas sem amiloidoses apresentaram escores considerados normais ( $7,0 \pm 5,6$ ). (57)

#### **D) Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)**

Um estudo publicado por Lane *et al.*, 2019 (6) avaliou, por meio do escore *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)<sup>4</sup>, a qualidade de vida de pacientes com ATTR-CM nos meses 12 e 36 após o diagnóstico. Os resultados demonstraram que a qualidade de vida dos pacientes com ATTR-CM foi baixa nos três subtipos genotípicos avaliados em todos os domínios, sendo limitação física, limitação social e estabilidade dos sintomas, os domínios com menor pontuação. Em relação aos subtipos analisados, pacientes com ATTR-CM hereditária associada à mutação Val122Ile apresentaram deterioração clinicamente significativa em sete dos 10 domínios do escore. O mesmo resultado foi observado em cinco dos 10 domínios para pacientes com ATTR-CM hereditária não ligada à Val122Ile e em três dos 10 domínios para pacientes com a forma selvagem da doença. (6)

Destaca-se, ainda, que a insuficiência cardíaca, uma das principais manifestações da ATTR-CM, está associada a um impacto negativo relevante na qualidade de vida dos pacientes, como a alta prevalência de depressão. (58)

## **2.6 Diagnóstico**

É importante ressaltar que todas as tecnologias necessárias para o diagnóstico da ATTR-CM citadas abaixo estão incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS).

---

<sup>3</sup> HADS é um questionário de 14 itens, sendo sete para avaliar a ansiedade e os outros sete para depressão. As respostas podem variar de 0 a 3, sendo os escores somados separadamente para os itens de ansiedade e depressão, gerando duas subescalas. Escores mais baixos indicam menos ansiedade ou depressão.

<sup>4</sup> O KCCQ é um escore que varia de 0 a 100, onde 100 representa saúde perfeita, ou seja, quanto mais próximo de 0, pior a qualidade de vida.



Consequentemente, não há necessidade de incorporação de nenhuma tecnologia para o diagnóstico ATTR-CM no SUS.

A identificação da ATTR-CM é difícil e pouco considerada nas avaliações médicas, especialmente, porque as suas manifestações clínicas podem ser confundidas com outras doenças comuns, como cardiopatia hipertensiva, estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica. (11) Além disso, como mostrado anteriormente, a condição clínica apresenta baixa prevalência, o que resulta, invariavelmente, na redução do contato dos médicos assistentes a esse tipo de situação clínica.

Conforme previsto na literatura internacional (44) e pelo próprio posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca publicado em 2021, (59) a condição clínica, particularmente na forma ATTR, é frequentemente subdiagnosticada por razões associadas à avaliação médica e por características da própria doença, incluindo: conhecimento fragmentado entre diferentes especialidades e subespecialidades, escassez de Centros de Referência e especialistas dedicados ao manejo da doença e heterogeneidade fenotípica e genotípica nas formas ATTR. (60)

É importante salientar que, para destacar a possibilidade do subdiagnóstico da Cardiomiopatia associada à TTR, a SBC utilizou uma prevalência de 55,2 para 100.000 pessoas acima de 65 anos, considerando o estudo conduzido por Gilstrap et al., 2019, (44) descrito na seção 2.4 “Epidemiologia”. Considerando-se a estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) da população brasileira  $\geq 65$  anos para 2022 (21.763.305 pessoas), (61) teríamos, no país, 11.970 pessoas com a doença, em todos os seus tipos e estágios. Portanto, mesmo com a melhora do diagnóstico, a prevalência da ATTR-CM continua sendo muito baixa, considerando-se que a população brasileira é composta por mais de 212 milhões de pessoas. Vale salientar que o estudo conduzido por Gilstrap *et al.*, 2019, (44) foi citado pela Conitec, na 93ª reunião ordinária, como um possível marcador do número de pacientes do Brasil.

Para o diagnóstico de ATTR-CM, é importante a observação de alguns sinais clínicos, incluindo, por exemplo, a “cura natural” da hipertensão com descontinuação da terapia anti-hipertensiva, intolerância aos beta bloqueadores na Insuficiência Cardíaca recém diagnosticada, histórico de Insuficiência Cardíaca com síndrome do túnel do carpo, estenose espinhal lombar e ruptura do tendão do bíceps. Adicionalmente, a presença de neuropatia autonômica ou periférica não explicada sugere a possibilidade de amiloidose hereditária associada à TTR (que também pode ocorrer, ocasionalmente, em pacientes com a forma selvagem da doença). (11)

Vale ressaltar que o diagnóstico precoce da amiloidose cardíaca é fundamental, pois o prognóstico piora rapidamente com a deposição contínua da proteína amiloide e subsequente avanço da disfunção dos órgãos. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, o reconhecimento de “sinais de alerta” pode auxiliar na presunção do diagnóstico da amiloidose cardíaca nos pacientes com Insuficiência Cardíaca, sendo que os sinais mais relevantes estão resumidos no Quadro 1.

**Quadro 1:** Pistas clínicas que podem levantar a suspeita de amiloidose cardíaca em pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca, segundo o posicionamento para diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. (59)

|                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>História clínica e exame físico</b>                                                                                                                                         |
| ICFep, particularmente em homens idosos (acima de 65 anos)                                                                                                                     |
| Intolerância a iECA/BRA/INRA e/ou betabloqueadores                                                                                                                             |
| Bloqueio AV inexplicado com implante prévio de marca-passo                                                                                                                     |
| Síndrome do túnel do carpo bilateral                                                                                                                                           |
| Estenose do canal vertebral                                                                                                                                                    |
| Ruptura do tendão do bíceps                                                                                                                                                    |
| Polineuropatia sensorial/motora não explicada (parestesia, dor neuropática, fraqueza)                                                                                          |
| Disfunção autonômica (hipotensão postural, diarreia pós-prandial alternando com constipação, disfunção erétil)                                                                 |
| Púrpura periorbitária espontânea ou com traumatismo mínimo                                                                                                                     |
| Macroglossia                                                                                                                                                                   |
| Opacidade vítrea e alterações pupilares                                                                                                                                        |
| História familiar de miocardiopatia ou polineuropatia                                                                                                                          |
| <b>Exames de imagem</b>                                                                                                                                                        |
| Fenótipo infiltrativo ao ecocardiograma (SIV $\geq$ 12 mm), hipertrofia biventricular, hiper-refringência do miocárdio, espessamento valvar, espessamento do septo interatrial |
| Espessamento concêntrico das paredes do VE com amplitude do QRS reduzida ou não aumentada na proporção do aumento da espessura das paredes do VE                               |
| <b>Pistas combinadas</b>                                                                                                                                                       |
| Estenose aórtica em pacientes idosos (acima de 60 anos) com baixo fluxo/baixo gradiente                                                                                        |
| Apresentação clínica de miocardiopatia hipertrófica iniciada tardiamente (acima de 60 anos)                                                                                    |

ICFep: insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina

Em pacientes sintomáticos ou com suspeita da doença, a biópsia endomiocárdica é o padrão ouro para diagnóstico da ATTR-CM e apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 100%, se os fragmentos tiverem sido coletados de múltiplos sítios (é recomendado  $\geq$  4). A identificação definitiva da proteína precursora deve ser determinada por imuno-histoquímica ou pelo padrão ouro, que consiste na dissecação a laser e análise de espectrometria de massa. (11) Outras biópsias de tecidos, como o aspirado da gordura abdominal, têm sensibilidade variável e, no caso de doença do tipo selvagem, o aspirado de gordura tem sensibilidade de apenas 15%. (62) Contudo, é relevante destacar que, devido à complexidade da realização da

biópsia e os riscos inerentes associados ao procedimento, essa opção diagnóstica deve ser cuidadosamente selecionada e, empregada somente em casos específicos. (63-65)

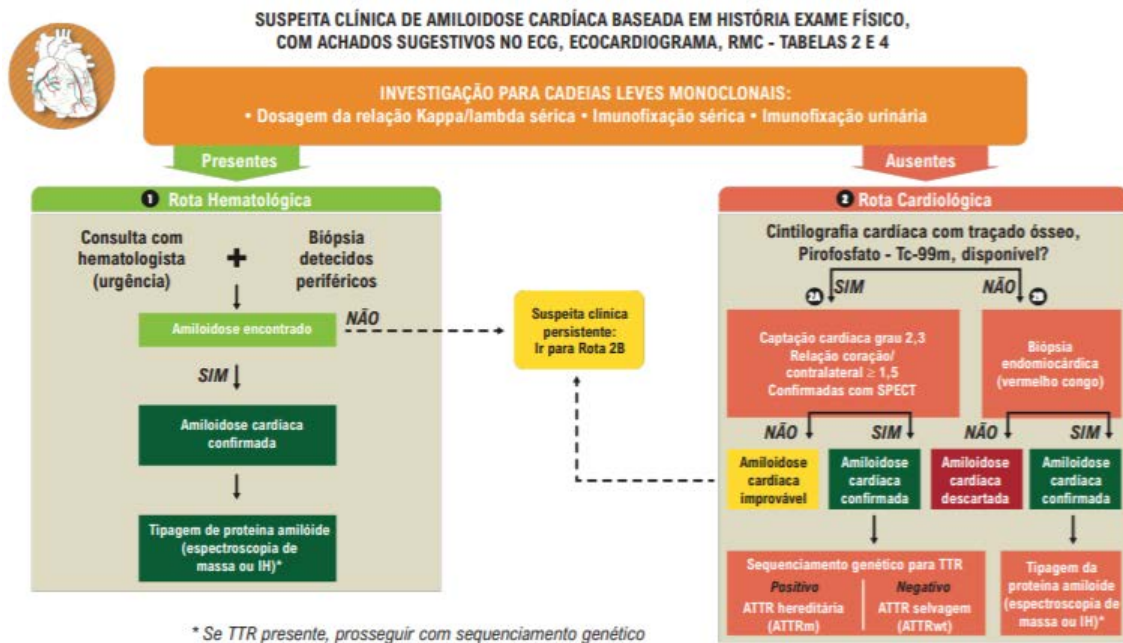
De acordo com o “*Guideline de Cintilografia com Marcadores Ósseos para Pesquisa de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina*” publicado em 2019 pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), apesar da biópsia endomiocárdica ainda ser citada como padrão ouro para o diagnóstico de amiloidose cardíaca, a investigação recentemente tornou-se mais acessível, devido à incorporação de radiotraçadores ósseos. Captação grau 2 ou 3 (de acordo com a escala de avaliação de Perugini) e gamopatia monoclonal associada podem necessitar de biópsia confirmatória (neste caso preferencialmente cardíaca) com espectrometria de massa do tecido para confirmação do subtipo de amiloide. Alguns autores sugerem ser desnecessária a biópsia cardíaca nas captações grau 3, uma vez que valores de sensibilidade de 90% e especificidade de 97% para o diagnóstico de ATTR-CM foram encontrados. (66)

A amiloidose cardíaca apresenta manifestações clínicas variadas. Um método diagnóstico não invasivo ideal identificaria o envolvimento cardíaco na amiloidose e confirmaria o subtipo etiológico. Nenhuma ferramenta de diagnóstico existente pode fornecer essas informações individualmente, necessitando de uma abordagem de imagem cardíaca com multimodalidade. A eletrocardiografia, ecocardiografia e medicina nuclear são importantes ferramentas utilizadas na abordagem multimodal para o diagnóstico da amiloidose cardíaca. (67) Ruberg et al, 2019 (11) ressaltam que a única forma de diagnóstico por imagem, portanto, sem necessidade de biópsia cardíaca invasiva, é a cintilografia nuclear com radiotraçador ósseo. Sua realização pode fornecer um diagnóstico combinado com a análise sanguínea e de urina para avaliação de amiloidoses de cadeia leve.

Para os portadores assintomáticos e para a confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar, o teste genético tem um papel importante no diagnóstico da ATTR-CM. A identificação genética é realizada por meio de testes de DNA (utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático), imunomarcagem com anticorpos anti-TTR ou análise proteômica por espectrometria de massa. (68-71).

Devido à complexidade do diagnóstico, a SBC propôs um fluxograma de avaliação clínica associada a abordagem de imagem multimodal, laboratorial e genética, no sentido de orientar os profissionais para o adequado diagnóstico da ATTR-CM, conforme mostrado na Figura 2. A etapa preliminar e fundamental é o estabelecimento da suspeita clínica, baseada na história clínica, exame físico, com achados sugestivos de amiloidose cardíaca ao ECG, ecocardiograma e RMC. A seguir, em casos com alta suspeita clínica, deve-se proceder a

investigação das cadeias leves monoclonais de imunoglobulinas para uma triagem efetiva da presença de amiloidose AL, pois o diagnóstico da forma AL é uma urgência médica, devendo-se evitar ao máximo o retardo para o início do tratamento, o que se associa à acentuada piora do prognóstico. (59)



**Figura 2:** Representação esquemática do fluxograma para diagnóstica da cardiomiopatia associada à transtirretina (ATTR-CM) proposta pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em seu posicionamento sobre diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca publicado em 2021. (59)

## 2.7 Tratamento atual da doença

Os principais objetivos do tratamento da ATTR-CM são o manejo sintomático e a prevenção da formação de novos depósitos de fibrilas amiloides. (11, 39, 59)

Após a realização de um robusto programa de desenvolvimento clínico, a Pfizer obteve a indicação do tafamidis meglumina, também, para o tratamento da ATTR-CM, (72) permitindo avanços terapêuticos para esta condição clínica, conforme demonstrado neste documento.

## **A) Tratamento sintomático**

A importância do diagnóstico correto da amiloidose reside no fato do tratamento ser diferente das outras formas de insuficiência cardíaca. O tratamento sintomático não modifica o curso da doença, mas é recomendado como forma de minimizar o impacto das manifestações da ATTR-CM, como insuficiência cardíaca e arritmia. (73, 74)

Segundo as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) para insuficiência cardíaca, que inclui recomendações sobre tratamento da amiloidose cardíaca, publicadas em 2021, (75) os diuréticos de alça constituem a base do tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia associada à TTR. Segundo essa mesma diretriz clínica, não há evidências que sugiram que as três terapias altamente eficazes na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina/inibidores da neprilisina dos receptores da angiotensina, betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticóides) melhoram a sobrevida, os sintomas e a qualidade de vida em pacientes com amiloidose cardíaca. Além disso, nesses pacientes, essas classes de medicamentos são frequentemente mal toleradas, resultando em hipotensão. (75)

Na classe dos diuréticos de alça, a furosemida está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, portanto, disponível à população por meio do SUS. (76)

## **B) Transplante**

Embora o transplante de fígado tenha sido usado para tratar a forma hereditária da ATTR-CM, visto que o procedimento permite a diminuição da TTR circulante, mesmo nesses casos, pode haver progressão da doença como resultado da deposição da forma selvagem da TTR mutante preexistente. (77) Ele não é indicado para pacientes com a forma selvagem da doença. (11, 75)

Segundo o primeiro Consenso Europeu para a PAF-TTR, (78) o transplante combinado de coração e fígado é recomendado para pacientes selecionados com mutações não Val30Met e que apresentem cardiomiopatia. Já o transplante cardíaco isolado pode ser uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio final, quando é excluída a doença extracardíaca significativa. (75, 79) A mais recente diretriz da ESC para insuficiência cardíaca,

publicada em 2021, recomenda que o transplante de coração e/ou fígado deve ser considerado apenas em pacientes com ATTR-CM hereditário com doença terminal. (75)

É importante ressaltar que o transplante cardíaco não é uma opção viável para a maioria dos pacientes com ATTR-CM devido à escassez de órgãos doadores, à idade avançada da maioria dos indivíduos afetados, além da necessidade de uso contínuo de imunossupressores e suas consequências, especialmente, em relação aos potenciais eventos adversos.

Por meio do Sistema Nacional de Transplantes, o SUS disponibiliza os procedimentos para a realização dos transplantes cardíaco e hepático. Além disso, por meio da Política de Assistência Farmacêutica, o SUS disponibiliza os imunossupressores para a prevenção da rejeição a esses órgãos transplantados, cujas diretrizes de manejo estão definidas pelos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para imunossupressão ao transplante cardíaco (Portaria Conjunta nº 2 de 05 de janeiro de 2021) (80) e imunossupressão ao transplante hepático no adulto (Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017). (81)

### **C) Tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina**

Com o desenvolvimento e registro do tafamidis meglumina nas principais agências regulatórias do mundo, como na *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), (82-84) sendo esse o único medicamento disponível até o momento para o tratamento específico da amiloidose cardíaca, o mesmo foi incluído em *guidelines* internacionais e nacionais para o manejo da doença, a partir dos critérios de elegibilidade definidos em cada um desses documentos técnicos.

A descrição e o posicionamento do tafamidis meglumina em tais diretrizes são apresentados no capítulo 6 “Recomendação de agências internacionais de regulação, de sociedades médicas e de avaliação de tecnologias em saúde”.

### 3 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Atualmente, no Brasil, o tratamento destinado aos pacientes com ATTR-CM constitui uma necessidade médica não atendida, uma vez que essa doença está inserida no seguinte contexto:

- a) As amiloidoses sistêmicas se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos, resultando em morbidade cronicamente debilitante e alta taxa de mortalidade. (2) Quando se manifesta na forma de amiloidose cardíaca pode levar a um quadro de Insuficiência Cardíaca progressiva. Os pacientes sem tratamento e com as formas hereditária ou selvagem da ATTR-CM apresentam uma mediana de sobrevida de 2,5 anos e, de aproximadamente, 3,5 anos após o diagnóstico, respectivamente. (11) Devido à natureza progressiva da doença, iniciar um tratamento eficaz, que mude o curso da doença, é essencial para os pacientes.
- b) Atualmente, por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, o SUS oferta apenas o tratamento sintomático da ATTR-CM, por meio da disponibilização da furosemida, que não altera ou modifica o curso da doença. (76)
- c) Para pacientes que apresentam os critérios de elegibilidade e que tenham condição clínica para submissão aos procedimentos de transplante, o SUS disponibiliza o transplante cardíaco e hepático, procedimentos esses recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia em sua diretriz clínica para manejo e tratamento da Amiloidose Cardíaca em pacientes com ATTR-CM do tipo hereditária (transplante é contraindicado para ATTR-CM do tipo selvagem). (75)
- d) Apesar do transplante hepático ser uma alternativa terapêutica para pacientes com a forma hereditária (por meio da remoção da TTR mutante), a progressão da doença pode ocorrer como resultado do depósito de formas selvagens da TTR e também por depósitos pré-existentes. (11) Além disso, esse procedimento está relacionado à alta mortalidade, morbidade, subsequente uso crônico de imunossupressores, além de não ser indicado para pacientes idosos. (85-87)
- e) Na ATTR-CM avançada, o transplante de coração (isolado ou combinado com o hepático) é uma opção para determinados pacientes. (11) Além das desvantagens relacionadas ao procedimento em si, incluindo riscos envolvidos

e a necessidade de realização em centros de assistência altamente especializada, a sobrevida dos pacientes com ATTR-CM transplantados é menor quando comparada aos pacientes submetidos ao mesmo transplante para outras formas de CM. (88)

- f) Em linha com o raciocínio nos itens “d” e “e”, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, enfatiza que, apesar do transplante duplo de coração e fígado parecer estar associado a melhor prognóstico em comparação a transplante de um dos órgãos isoladamente, o desenvolvimento de novas terapias capazes de bloquear a síntese hepática de TTR deve substituir o transplante hepático como alternativa de tratamento para suprimir a produção de TTR. (59)
- g) O PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 informa que as amiloidoses por TTR manifestam-se, principalmente, pelo quadro de *Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF-TTR)* e *Cardiomiopatia Amiloidótica Familiar (CAF-TTR)*. (18) Todavia, apesar de apresentar o quadro de cardiomiopatia, o referido PCDT define o tratamento específico com tafamidis meglumina somente para os quadros de PAF.
- h) A jornada do paciente até o diagnóstico é longa, e estima-se que exista um atraso de mais de 2 anos do início dos sintomas até o diagnóstico, passando, em média, por cinco diferentes profissionais. (59) Assim, iniciativas que disseminem o conhecimento sobre ATTR-CM são fundamentais, fazendo com que os clínicos e cardiologistas pensem nessa entidade, visando a um diagnóstico mais precoce e orientação adequada da terapêutica, melhorando o prognóstico e a sobrevida dos pacientes. (59)
- i) Dadas as limitações do tratamento sintomático com diuréticos de alça e, também, do transplante, nesse caso, tanto do ponto de vista clínico quando operacional, o início do tratamento específico com tafamidis meglumina nos pacientes com ATTR-CM pode representar uma inovação para os pacientes, médicos assistentes e para o próprio sistema público de saúde.

Diante da relevância do assunto e, tendo em vista que no Brasil não havia, até então, uma terapia modificadora da doença destinada especificamente à ATTR-CM, entende-se que há uma necessidade não atendida para o tratamento dos pacientes com essa condição clínica. Assim, a empresa acredita que a discussão da incorporação do tafamidis meglumina é um tema relevante, atual e pode contribuir para o preenchimento de uma lacuna assistencial no SUS, como aconteceu com a PAF-TTR. (18)



## 4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Está sendo proposta a incorporação do tafamidis meglumina para a seguinte situação clínica:

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.

As principais informações do tafamidis meglumina estão apresentadas no Quadro 2, de acordo com as informações presentes na bula oficial. (72)

**Quadro 2:** Características do tafamidis meglumina, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (72)

|                              |                                                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nome comercial:</b>       | Vyndaqel®                                                                                                                |
| <b>Nome genérico:</b>        | Tafamidis meglumina                                                                                                      |
| <b>Apresentação:</b>         | Vyndaqel® 20 mg em embalagens contendo 30 cápsulas.<br>Vyndaqel® 20 mg em embalagens contendo 120 cápsulas.              |
| <b>Via de administração:</b> | Uso oral.                                                                                                                |
| <b>Uso:</b>                  | Adulto.                                                                                                                  |
| <b>Composição:</b>           | Cada cápsula de Vyndaqel® contém 20 mg de tafamidis meglumina equivalente a 12,2 mg do ativo tafamidis como ácido livre. |
| <b>Excipientes:</b>          | Macrogol, monooleato de sorbitana e polissorbato 80.                                                                     |

### 4.1 Indicação

As indicações terapêuticas do tafamidis meglumina aprovadas na ANVISA são as seguintes: (72)

- a) Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico.
- b) Tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária, a fim de reduzir mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares.

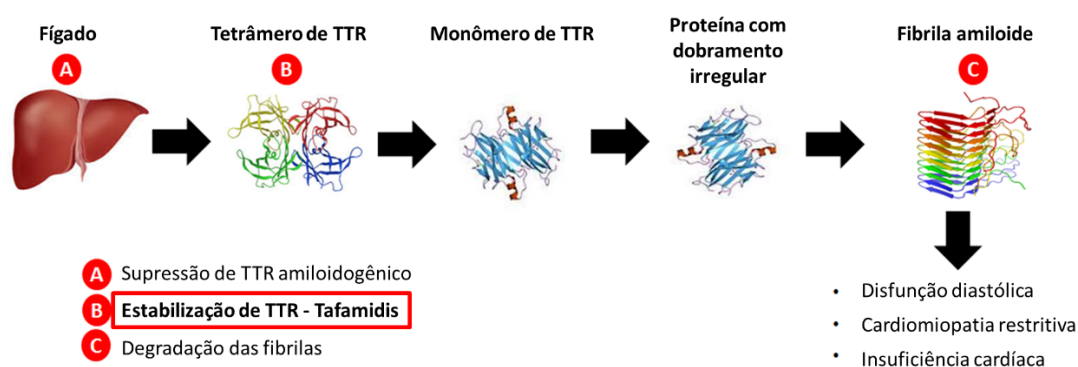
## 4.2 Posologia e modo de administração

Para pacientes com ATTR-CM (proposta de incorporação), a dose recomendada de tafamidis meglumina é 80 mg/dia, administrada como quatro cápsulas de 20 mg. (72)

## 4.3 Mecanismo de ação

Tafamidis meglumina (Vyndaquel®) é um derivado de benzoxazol que atua como um estabilizador de TTR de alta afinidade e seletividade. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da dissociação dos tetrâmeros de TTR através da interação seletiva aos sítios de ligação da tiroxina. O tafamidis meglumina se liga, com cooperatividade negativa, aos dois sítios de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR. Esta ligação previne a dissociação em monômeros, etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico. (72, 89)

Desta forma, o tafamidis meglumina estabiliza cineticamente as formas selvagem e mutantes de TTR sob condições desnaturantes e condições fisiológicas, além de interromper a cascata amiloidogênica iniciada pela dissociação do tetrâmero e dobramento incorreto do monômero (Figura 3). (90-92)



**Figura 3.** Vyndaquel® (tafamidis meglumina) interrompe a cascata amiloidogênica pela estabilização dos tetrâmeros de TTR. Adaptado de Castano *et al.*, 2015. (93)  
TTR: transtirretina.

## 4.4 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral da cápsula de Vyndaquel® uma vez ao dia, a concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) é atingida em um tempo médio ( $T_{máx}$ ) de 4 horas, em estado de jejum. A administração concomitante a uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico altera

a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção, indicando que Vyndaqel® pode ser administrado com ou sem alimentos. (72)

A meia-vida de tafamidis meglumina e depuração oral médias são muito similares após administrações únicas e repetidas de doses de 20 mg de tafamidis meglumina, indicando uma falta de indução ou inibição do metabolismo de tafamidis meglumina. (72)

## 5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 5.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do tafamidis meglumina para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, no sentido de contribuir para a avaliação da sua incorporação no SUS. As justificativas e motivações para a elaboração deste pedido de incorporação foram apresentadas no capítulo 1 “Motivação para a elaboração deste documento”.

### 5.2 Pergunta de pesquisa

Para a revisão da literatura, a pergunta de pesquisa foi estruturada a partir do acrônimo PICOS (Tabela 1).

**Tabela 1.** Questão estruturada no formato PICOS para a sistematização das evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina.

|                       |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População</b>      | Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III                                                                       |
| <b>Intervenção</b>    | Tafamidis meglumina                                                                                                                                                                                              |
| <b>Comparação</b>     | Sem restrição de comparador                                                                                                                                                                                      |
| <b>Desfechos</b>      | <u>Primários:</u> redução da hospitalização e de mortalidade por todas as causas, e qualidade de vida relacionada à saúde<br><u>Secundários:</u> Perfil de eventos adversos e teste de caminhada de seis minutos |
| <b>Tipo de estudo</b> | 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?

#### 5.2.1 População

Pacientes acima de 60 anos diagnosticados com ATTR-CM (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III. Essa população foi definida pelos seguintes motivos:

- a. O ensaio clínico denominado ATTR-ACT (94) incluiu pacientes com idade entre 18 e 90 anos, com média de 75 anos (46 a 88 anos) (grupo tafamidis) e que

foram acompanhados durante 30 meses. Posteriormente, em um estudo de extensão aberto, os pacientes incluídos nesse estudo foram acompanhados por até 72 meses. (95)

- b. Considerando que, segundo as estimativas do IBGE para 2022, a esperança de vida do brasileiro ao nascer, para ambos os sexos, é de 77,19 anos de idade, (96) a idade de 60 anos como critério de inclusão ao tratamento com tafamidis é o mais adequado, neste contexto.
- c. O ensaio clínico ATTR-ACT incluiu pacientes nas classes NYHA I, II e III; contudo, após a avaliação de especialistas na área, entende-se que, no SUS, esses pacientes são diagnosticados mais tardiamente. Essa abordagem encontra respaldo na literatura, onde é sabido que a Amiloidose Cardíaca apresenta manifestações clínicas variadas, podendo não ser adequadamente diagnosticada, especialmente, no estágio inicial da doença. (67)
- d. Pacientes na classe NYHA IV não foram incluídos na proposição de incorporação porque esse era um critério de exclusão do referido ensaio clínico. (94)

### **5.2.2 Intervenção**

Tafamidis meglumina (Vyndaquel®) 80 mg/dia, administrada como quatro cápsulas de 20 mg.

### **5.2.3 Comparadores**

Sem restrição de comparador.

### **5.2.4 Desfechos**

Para o desfecho primário foram considerados os dados de redução da hospitalização e de mortalidade por todas as causas, além da qualidade de vida relacionada à saúde. Para o desfecho secundários, foram considerados os dados relativos ao perfil de eventos adversos relacionados ao uso da intervenção e teste de caminhada de seis minutos.

## 5.2.5 Tipo de estudo

Foram incluídos estudo do tipo revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaio clínico e estudos observacionais.

## 5.3 Estratégia de busca e base de dados

### 5.3.1 Fontes de dados

Com base na pergunta PICOS estruturada e descrita acima, foi realizada uma busca em 04 de abril de 2022 nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1). As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis (Tabela 2 e Tabela 3)

Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma, temporais ou filtros de delineamento de estudo.

**Tabela 2.** Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

|                            | <b>Linha da Patologia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Linha da Intervenção</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BIBLIOTECA COCHRANE</b> | Amyloidosis, Familiar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>MEDLINE via PUBMED</b>  | "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR<br>"amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR<br>"transthyretin amyloidosis"[All Fields] OR<br>"amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR<br>"hereditary transthyretin amyloidosis"[All Fields] OR<br>"amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR<br>"cardiomyopathie"[All Fields] OR<br>"cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR<br>"cardiomyopathies"[All Fields] OR<br>"cardiomyopathy"[All Fields] | "tafamidis"[Supplementary Concept] OR<br>"tafamidis"[All Fields] OR<br>"vyndamax"[All Fields] OR<br>"tafamidis"[Supplementary Concept] OR<br>"tafamidis"[All Fields] OR<br>"vyndaqel"[All Fields] OR<br>"tafamidis"[Supplementary Concept] OR<br>"tafamidis"[All Fields] OR<br>"fx 1006a"[All Fields] OR<br>"tafamidis"[Supplementary Concept] OR<br>"tafamidis"[All Fields] OR<br>"fx1006a"[All Fields] OR<br>"tafamidis"[Supplementary Concept] OR<br>"tafamidis"[All Fields] OR |

|               | <b>Linha da Patologia</b>                                                     | <b>Linha da Intervenção</b>                                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                                               | "fx 1006a"[All Fields] OR<br>"tafamidis"[Supplementary<br>Concept] OR<br>"tafamidis"[All Fields] OR<br>"tafamidis meglumine"[All<br>Fields] |
| <b>LILACS</b> | "Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis<br>Familiar" OR "Amiloidose Familiar" | "tafamidis meglumine" OR<br>"tafamidis meglumina" OR<br>"Vyndaqel"                                                                          |

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 3.** Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.

| <b>Estratégias</b>                                                                                                                                                                                                              | <b>Resultado</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>MEDLINE (via PubMed)</b>                                                                                                                                                                                                     |                  |
| <b>#1: Pacientes</b><br>(((Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related) OR (Transthyretin Amyloidosis))<br>OR (hereditary transthyretin amyloidosis)) OR (Familial Transthyretin Cardiac<br>Amyloidosis)) OR (Cardiomyopathy) | 141.905          |
| <b>#2: Intervenção</b><br>((((Vyndamax) OR (Vyndaqel)) OR (FX 1006A)) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR<br>(tafamidis meglumine)                                                                                                  | 330              |
| <b>#3: Comparador</b><br>Sem restrição                                                                                                                                                                                          | 1.074            |
| <b>#1 AND #2</b>                                                                                                                                                                                                                | <b>244</b>       |
| <b>COCHRANE (estratégia completa)</b>                                                                                                                                                                                           |                  |
| Amyloidosis, Familiar                                                                                                                                                                                                           | <b>1</b>         |
| <b>LILACS (estratégia completa)</b>                                                                                                                                                                                             |                  |
| (tw:("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar"))<br>AND (tw:("tafamidis meglumine" OR "tafamidis meglumina" OR "Vyndaqel"))                                                                    | <b>2</b>         |

## 5.4 Elegibilidade e triagem

As publicações obtidas pelo resultado das buscas foram extraídas de cada base de dados e adicionados ao Software Mendeley® versão 1.19.8 para remoção de duplicatas e triagem. A seleção dos estudos, mediante aplicação dos critérios considerados anteriormente, foi feita por dois revisores. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram avaliados e extraídos, caso aplicável.

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

## **5.5 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência**

### **5.5.1 Metodologia**

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi avaliada por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0*). (97)

Além disso, a qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). (98, 99) O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência [também chamada de heterogeneidade], imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais que parecem enviesar os resultados contra a efetividade do tratamento). (98)

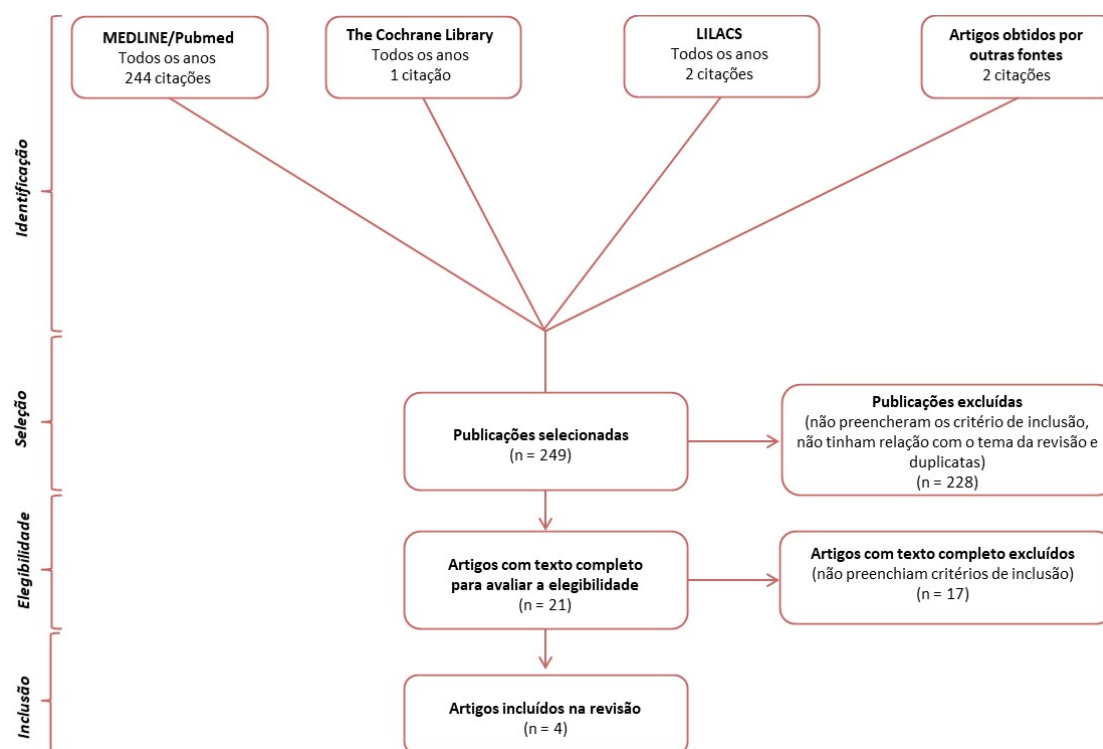
## **5.6 Resultados da busca realizada**

### **5.6.1 Seleção dos artigos**

A revisão sistemática identificou 249 registros incluindo as duplicatas, dos quais 228 foram considerados irrelevantes durante a triagem e dezessete (17) foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Assim, foram incluídas quatro publicações, (94, 95, 100, 101) sendo um ensaio clínico fase II, (100) o ensaio clínico fase III denominado ATTR-ACT, (94) uma subanálise desse ensaio clínico (101) e um estudo de longa extensão, (95) conduzido com pacientes que participaram do estudo ATTR-ACT (Figura 4, Tabela 4).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto, sendo que seus respectivos resumos estão apresentados na Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 3 deste documento.





**Figura 4.** Fluxograma da seleção dos estudos 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. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 4.** Estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III, e acima de 60 anos de idade

| Autores                  | Ano da publicação | Delineamento do estudo                                                                                                   | Local                       | Número de participantes | População                                                                                            | Tecnologia avaliada <i>versus</i> comparador                                               | Referência |
|--------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Maurer <i>et al.</i>  | 2015              | Ensaio clínico fase II, multicêntrico, aberto e de braço único                                                           | 6 centros nos EUA           | 35                      | Pacientes com ATTR-CM tipo selvagem ou com a mutação V122I, classes NYHA I, II e III.                | <u>Intervenção:</u> Tafamidis meglumina 20mg/dia<br><u>Comparador:</u> sem comparador      | (100)      |
| 2. Maurer <i>et al.</i>  | 2018              | Ensaio clínico randomizado fase III, multicêntrico controlado por placebo                                                | Multicêntrico internacional | 441                     | Pacientes adultos (18 e 90 anos) com ATTR-CM tipos selvagem ou hereditária, classes NYHA I, II e III | <u>Intervenção:</u> Tafamidis meglumina 20mg/dia ou 80mg/dia<br><u>Comparador:</u> placebo | (94)       |
| 3. Hanna <i>et al.</i>   | 2021              | Análises adicionais do ECR conduzido por Maurer <i>et al.</i> , 2018 (94)                                                |                             |                         |                                                                                                      |                                                                                            | (101)      |
| 4. Elliott <i>et al.</i> | 2022              | Estudo de longa extensão (até 72 meses de acompanhamento) a partir do ECR conduzido por Maurer <i>et al.</i> , 2018 (94) |                             | 192                     |                                                                                                      | <u>Intervenção:</u> Tafamidis 61mg*, 1 cápsula por dia<br><u>Comparador:</u> placebo       | (95)       |

ATTR-CM: Cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, NA: Não aplicável. \*Os pacientes que receberam tafamidis meglumina 80mg passaram a receber 61mg de tafamidis ácido livre após uma emenda ao protocolo em 2018, por serem considerados bioequivalentes.

## 5.6.2 Descrição dos estudos selecionados

### ESTUDO CLÍNICO FASE 2 – ESTUDO FXB-201

#### Maurer *et al.*, 2015 (100)

Em estudo fase II, multicêntrico, aberto e de braço único, Maurer *et al.*, 2015 (100) avaliaram a segurança e eficácia do tratamento com tafamidis meglumina e os seus efeitos na estabilização da TTR em pacientes ATTR-CM com a forma selvagem ou com a mutação V122I.

O estudo foi conduzido em seis centros dos Estados Unidos, sendo que os pacientes receberam tafamidis meglumina 20 mg/dia ao longo de 12 meses concomitante ao tratamento padrão. Pacientes que alcançaram a estabilização da TTR na semana 6 continuaram o tratamento com tafamidis meglumina por 12 meses.

Como critério de inclusão, considerou-se indivíduos  $\geq 40$  anos de idade, portadores da mutação Val122Ile ou com o genótipo selvagem de ATTR-CM verificado por meio 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 por meio de biópsia.

Os desfechos primários do estudo foram estabilização da TTR após seis semanas de tratamento com tafamidis meglumina e segurança (eventos adversos -EA e EAs sérios [EAS]). O desfecho secundário incluiu a avaliação da estabilização da TTR após seis e 12 meses de tratamento. A incidência de mortes e hospitalizações foram avaliadas individualmente e em conjunto, fazendo parte do desfecho exploratório do estudo. Além disso, avaliou-se o *status* funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca (por meio da classificação NYHA), os biomarcadores cardíacos (troponina I, troponina T e NT-proBNP), teste de caminhada de seis minutos e a qualidade de vida relacionada à saúde (por meio do KCCQ e SF-36).

Foram incluídos 35 pacientes (Val122Ile n=4 e selvagem n=31). Três pacientes descontinuaram o estudo no 12º mês. A maioria reportou sintomas de insuficiência cardíaca leve a moderada no *baseline* (96,8% NYHA classe I ou II).

De acordo com os resultados, tafamidis meglumina estabilizou efetivamente a TTR em 96,8% (30/31) dos pacientes com a forma selvagem, na semana 6. O único paciente que não obteve estabilização também não sofreu problemas de segurança e permaneceu no estudo; porém, não alcançou estabilização até o fim do acompanhamento. 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), respectivamente (Tabela 5). Para os pacientes com a forma hereditária (n=4)<sup>5</sup> da doença, a estabilização da TTR foi observada em 100% da população (IC 95%: 39,8 a 100,0) na semana seis. No mês seis e 12, o tafamidis meglumina estabilizou a TTR em 75,0% desses pacientes (IC 95%: 19,4 a 99,4).

**Tabela 5.** Estabilização da TTR na semana 6, mês 6 e mês 12 de tratamento (tafamidis meglumina 20mg/dia), de acordo com o estudo conduzido por Maurer *et al.*, 2015. (100)

| Visita           | Tipo selvagem (n=31)                                                                    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Semana 6*</b> | <b>Pacientes avaliados, n</b><br><b>Pacientes estabilizados, n (%)</b><br><b>IC 95%</b> |
|                  | 31<br>30 (96,8)<br>83,3-99,9                                                            |
| <b>Mês 6</b>     | <b>Pacientes avaliados, n</b><br><b>Pacientes estabilizados, n (%)</b><br><b>IC 95%</b> |
|                  | 30<br>27 (90,0)<br>73,5 a 97,9                                                          |
| <b>Mês 12</b>    | <b>Pacientes avaliados, n</b><br><b>Pacientes estabilizados, n (%)</b><br><b>IC 95%</b> |
|                  | 28<br>25 (89,3)<br>71,8 a 97,7                                                          |

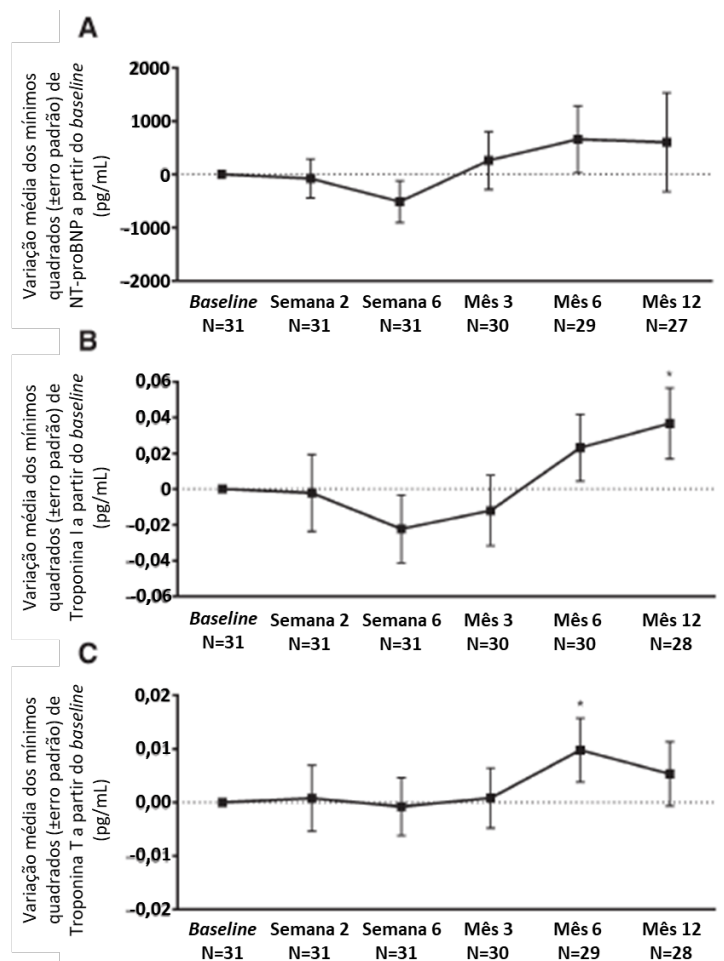
\*: Desfecho primário; IC: intervalo de confiança.

Dois pacientes morreram durante o período de estudo. Ao longo dos 12 meses de tratamento, 7 pacientes (22,6%) foram hospitalizados em razão de eventos cardiovasculares. EAS foram observados em 41,9% dos pacientes, sendo a maioria relacionado a eventos cardíacos, como a piora da insuficiência cardíaca (25,8%) e fibrilação atrial (9,7%). Quatro pacientes apresentaram EAS que foram, possivelmente, relacionados ao tratamento com tafamidis meglumina, incluindo ataxia, quedas, insuficiência cardíaca, queda induzida por AVE hemorrágico e síncope. Com exceção dos dois casos de óbito, todos os pacientes com EAS apresentaram recuperação ou melhoraram até o fim do estudo.

Todos os pacientes apresentaram  $\geq 1$  EA. Os mais frequentes foram sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca como dispneia, piora da insuficiência cardíaca e edema. Sete de trinta e um pacientes (22,6%) apresentaram diarreia (incluindo dois pacientes com histórico clínico concomitante de diarreia) e cinco (16,1%) apresentaram ganho de peso que foi, por outro lado, não corroborado por variações no seu peso corporal do *baseline* até o mês 12 (mediana: -2,1 kg; amplitude: -10 a 2 kg). A alta frequência de EA pode ser explicada pela idade avançada dos pacientes e presença de comorbidades.

<sup>5</sup> Resultados obtidos a partir do material suplementar do estudo. Na publicação principal, são reportados apenas os resultados para os pacientes com a forma selvagem da ATTR-CM.

A avaliação cardíaca indicou que não houve mudança consistente clinicamente relevante nos parâmetros ecocardiográficos durante os 12 meses de tratamento com tafamidis meglumina. A mediana de NT-proBNP encontrava-se elevada na avaliação do *baseline*, sendo observado um aumento não significativo em 12 meses, quando comparado ao início do estudo (Figura 5). Troponina I estava aumentada em 100% dos pacientes no *baseline*. Após uma queda inicial no mês três em relação ao *baseline*, observou-se um aumento no mês 12 (variação média mínimos quadrados  $\pm$  erro padrão): 0,037  $\pm$  0,020 ng/ml;  $p < 0,05$ ) (Figura 5). No *baseline*, troponina T estava aumentada em 93,5% dos pacientes, mantendo-se estável durante os primeiros três meses de tratamento e maior quando comparado ao *baseline* nos meses seis (0,010  $\pm$  0,006 ng/ml;  $p < 0,05$ ) e 12 (0,005  $\pm$  0,006 ng/ml) (Figura 5).



**Figura 5.** Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* de NT-proBNP (A), troponina I (B) e troponina T (C) durante o tratamento com tafamidis meglumina, segundo Maurer *et al.*, 2015. (100) Mediana (intervalo) no *baseline* para A, B e C foram de 3.178,0 pg/mL (719 a 18.401 pg/mL), 0,12 ng/mL (0,06 a 0,41) ng/mL, e 0,03 ng/mL (0,01 a 0,16 ng/mL), respectivamente. Asteriscos indicam diferenças estatisticamente significativas a partir do *baseline* até o tempo indicado ( $p < 0,05$ ).

Observou-se pequena alteração na capacidade funcional da caminhada (medida através do teste da caminhada de seis minutos). A distância média da 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. A classificação NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes no mês 12, sendo que nenhum paciente apresentou queda  $\geq 2$  classes ou piorou para NYHA IV. De maneira geral, todos os pacientes reportaram preservação da qualidade de vida relacionada à saúde.

Na ausência de um critério definido, a 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 (avaliada por meio do teste da caminhada de 6 minutos) durante os 12 meses de estudo. Com base nesse critério não definido, 15/31 pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo.

Os resultados observados indicam que tafamidis meglumina foi bem tolerado e eficaz em alcançar e manter a estabilização da TTR.

### **ESTUDO CLÍNICO FASE 3 E ANÁLISES ADICIONAIS – ESTUDO ATTR-ACT**

#### **Maurer *et al.*, 2018 (94)**

Maurer *et al.*, 2018 (94) desenvolveram o estudo clínico denominado ATTR-ACT, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com ATTR-CM (hereditária ou selvagem).

Foram elegíveis pacientes entre 18 e 90 anos com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) confirmada pela presença de depósitos amiloides em análise de biópsia obtida de sítios cardíacos e não cardíacos e, em pacientes com ATTR-CM hereditária, pela presença da proteína precursora de TTR confirmada em análise imunohistoquímica, cintilografia ou espectrometria de massa.

Os desfechos primários avaliados foram, em ordem hierárquica, a mortalidade por todas as causas<sup>6</sup> e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares no decorrer dos 30 meses do estudo (utilizando o método de Finkelstein-Schoenfeld). Ambos os desfechos (mortalidade e hospitalizações) foram revisados por um comitê independente para confirmar que os eventos reportados atendessem aos critérios pré-estabelecidos. Os desfechos secundários principais incluíram variação do desempenho no teste de caminhada de seis minutos entre o *baseline* e em 30 meses e o escore no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* (KCCQ-OS)<sup>7</sup>, para avaliação da qualidade de vida. Além disso, a segurança também foi avaliada.

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. Pacientes que apresentaram eventos adversos 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).

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*. Contudo, devido a todos os pacientes randomizados terem preenchido os critérios definidos, a presente análise foi, na prática, por ITT tradicional. A análise de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo.

Após triagem inicial, 441 pacientes foram elegíveis, sendo 264 randomizados para receber tafamidis meglumina (80 mg/dia ou 20 mg/dia) e 177 para receber placebo. Entre os pacientes randomizados, 106 (24%) apresentavam ATTR-CM hereditária, sendo Val122Ile, Thr60Ala, e Ile68Leu as mutações mais comuns. A adesão ao tratamento pré-definido (recebimento de ≥80% das doses programadas) foi alta (97,2% para tafamidis meglumina e 97% para placebo). Destaca-se que, dentre os pacientes incluídos, a mediana de idade foi de 75 anos para o grupo tafamidis e de 74 anos no grupo placebo. Dentre o grupo de pacientes que

---

<sup>6</sup> Para a análise proposta no estudo, transplante de coração e fígado e o implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica foram considerados como morte.

<sup>7</sup> Os escores do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* variam de 0 a 100, com os valores mais baixos representando uma pior qualidade de vida.

receberam tafamidis, 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.

Na análise primária hierárquica, que avaliou a mortalidade por todas as causas, seguida de hospitalização por questões cardiovasculares, o tratamento com tafamidis meglumina foi superior ao placebo, ao longo de 30 meses ( $p < 0,001$ ). A razão de vitória<sup>8</sup> foi de 1,695 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,255 a 2,289) (Tabela 6). 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* [HR]: 0,70; IC 95%: 0,51 a 0,96).

**Tabela 6.** Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer *et al.*, 2018. (94)

|                                     | Número de pacientes | p valor do método Finkelstein-Schoenfeld | Razão de vitória (IC 95%) | Pacientes vivos no mês 30 N (%) | Média de hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares em 30 meses dentre os pacientes vivos no período, por paciente por ano |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tafamidis meglumina agrupado</b> | 264                 | <0,001                                   | 1,70<br>(1,26 a 2,29)     | 186 (70,5)                      | 0,30                                                                                                                                   |
| <b>Placebo</b>                      | 177                 |                                          |                           | 101 (57,1)                      | 0,46                                                                                                                                   |

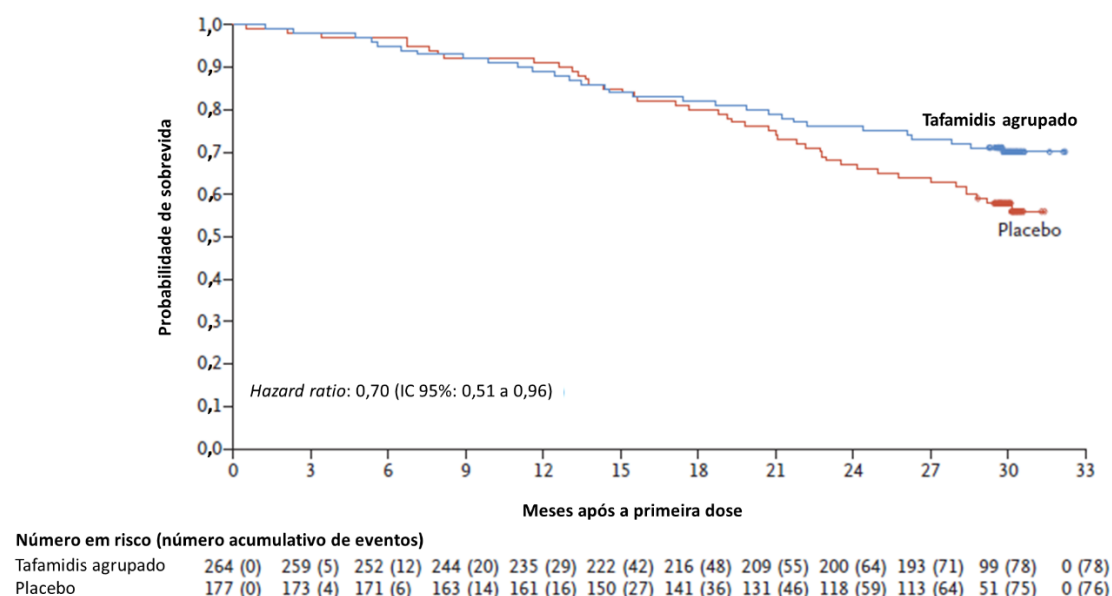
IC: intervalo de confiança.

De acordo com a análise de 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).

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier mostraram que o tratamento com tafamidis meglumina resultou em uma redução da mortalidade por todas as causas, com as curvas divergindo após aproximadamente 18 meses de tratamento (Figura 8).

<sup>8</sup> Esse parâmetro é utilizado para avaliar desfechos compostos. Para essa avaliação, os pacientes do grupo intervenção e do grupo controle formam pares baseados em seus perfis de risco. Considerando um desfecho primário composto por, por exemplo, morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, para cada pareamento, o paciente do grupo tratamento é classificado como “vitorioso” ou “perdedor” dependendo qual paciente do par apresentou morte cardiovascular primeiro. Caso não seja possível essa verificação, classifica-se como “vitorioso” ou “perdedor” dependendo quem apresentou hospitalização por insuficiência cardíaca primeiro. (102) A partir disso, calcula-se a razão de vitória, que, nesse caso, seria o número de pareamentos com “vitória” de pacientes tratados com tafamidis meglumina dividido pelo número de pareamentos com “vitória” de pacientes que receberam placebo.



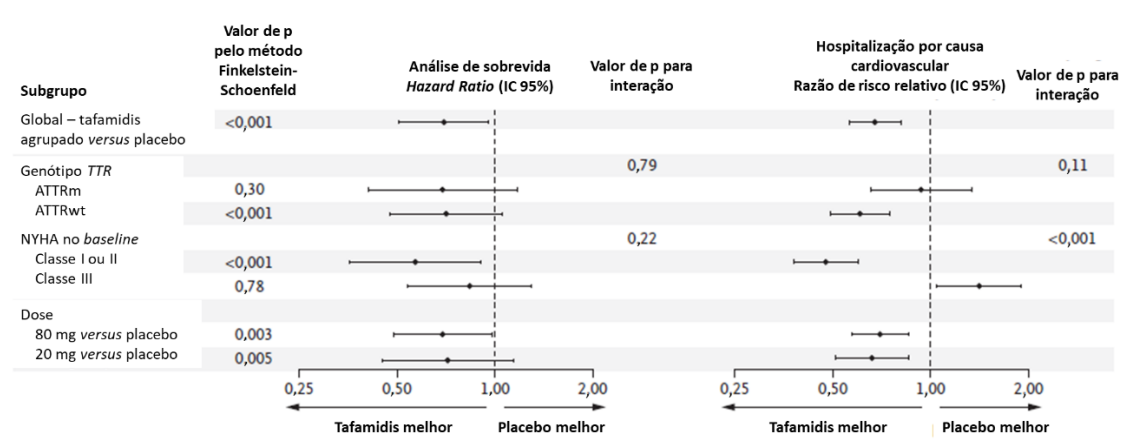


**Figura 6.** Análise de mortalidade por todas as causas, segundo Maurer *et al.*, 2018. (94)  
IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente, uma análise de sensibilidade pré-especificada da mortalidade por todas as causas, que não considerou transplante de coração ou implante 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.

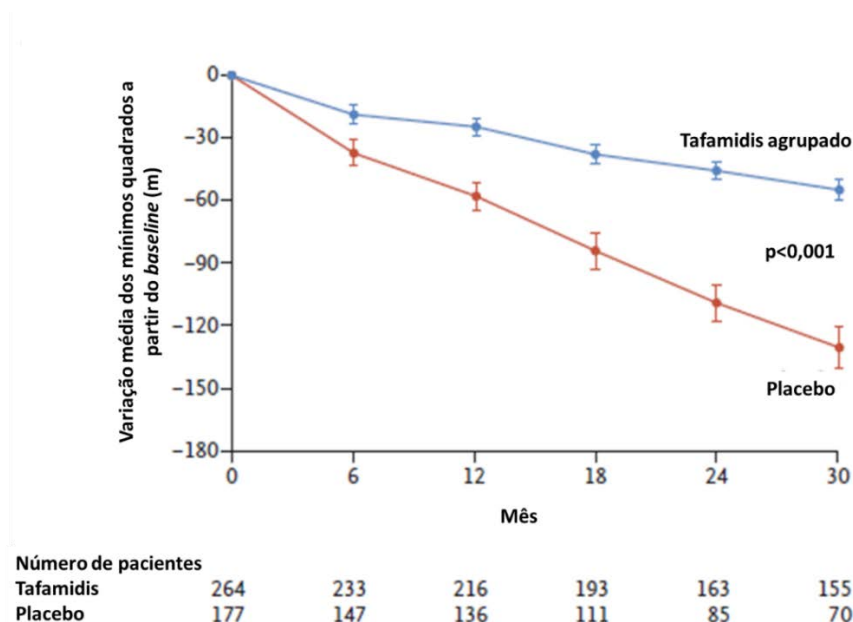
Entre os subgrupos previamente especificados, incluindo aqueles com base no *status* TTR (selvagem *versus* mutado), classe NYHA (I ou II *versus* III), e dose de tafamidis meglumina (80 mg/dia *versus* 20 mg/dia), a diferença na mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares favoreceram tafamidis meglumina em relação ao placebo, exceto em pacientes com doença classe NYHA III no *baseline*, nos quais a taxa de hospitalizações foi maior no grupo tafamidis meglumina do que no grupo placebo<sup>9</sup> (Figura 7). Utilizando a análise de regressão de Poisson, foi observada uma interação entre o tratamento e a classificação NYHA no *baseline*; porém, não entre o tratamento e o *status* TTR.

<sup>9</sup> Esse resultado foi atribuído, possivelmente, à maior sobrevida dos pacientes nesse estágio da doença. (94)

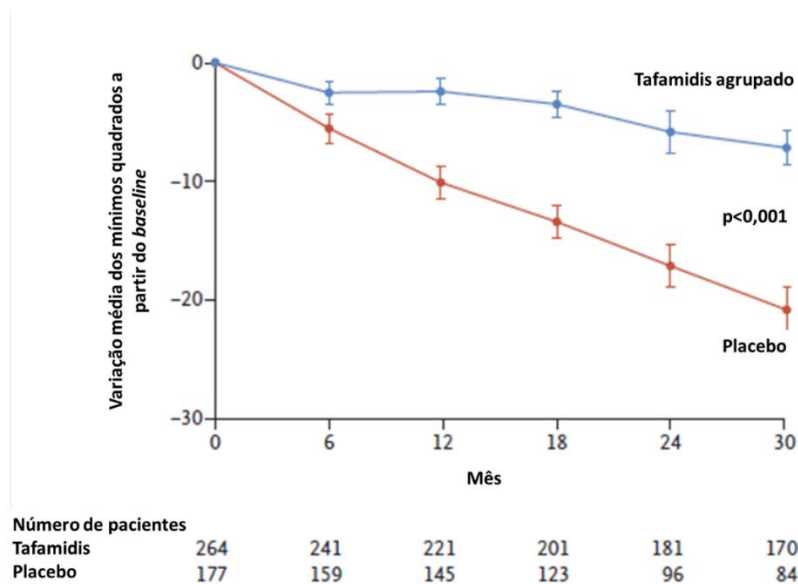


**Figura 7.** Resultados gerais e de subgrupo calculados com o uso do método de Finkelstein-Schoenfeld, mortalidade por todas as causas e hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares, segundo Maurer *et al.*, 2018. (94)  
IC: intervalo de confiança; NYHA: *New York Heart Association*.

Tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante o teste de seis minutos, em comparação ao placebo (75,68 m [erro padrão:  $\pm 9,24$ ;  $p < 0,001$ ]), sendo as primeiras diferenças observadas no mês seis (Figura 8). Tafamidis meglumina também reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação ao placebo (13,65 [erro padrão:  $\pm 2,13$ ;  $p < 0,001$ ]), também com as primeiras diferenças observadas no mês seis (Figura 10).



**Figura 8.** Variação no teste de caminhada de seis minutos a partir do *baseline*, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer *et al.*, 2018. (94)



**Figura 9.** Variação na qualidade de vida (escore KCCQ-OS) a partir do *baseline*, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer *et al.*, 2018. (94)

A análise exploratória detectou um pequeno aumento nos níveis de NT-proBNP para os pacientes que receberam tafamidis meglumina em relação aos que receberam placebo em 12 e em 30 meses (diferença média dos mínimos quadrados: -735,14 [IC 95%: -1.249,16 a -221,13] e -2.180,54 [IC 95%: -3.326,14 a -1.034,95], respectivamente).

O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi similar ao do placebo. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas quanto a segurança entre as duas doses de tafamidis meglumina. Em geral, EAs 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, previamente reportados em pacientes com PAF-TTR, foram menos comuns em pacientes recebendo tafamidis meglumina do que naqueles que receberam placebo.

O estudo concluiu que tafamidis meglumina é uma terapia eficaz para pacientes ATTR-CM (selvagem ou hereditário). Em 30 meses, o tratamento com tafamidis meglumina reduziu a mortalidade por todas as causas e as hospitalizações por causas cardiovasculares em comparação ao placebo, incluindo análises em subgrupos específicos. Comparado ao placebo, o tratamento com tafamidis meglumina também reduziu significativamente o declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida destes pacientes. O perfil de segurança foi semelhante entre tafamidis meglumina e placebo.

Hanna *et al.*, 2022 (101) realizaram análises adicionais dos desfechos de qualidade de vida (QV) reportados pelos pacientes com ATTR-CM em tratamento com tafamidis meglumina do estudo ATTR-ACT. (94)

A metodologia completa do estudo ATTR-ACT (94) foi descrita em detalhes previamente. A presente análise incluiu a população por intenção de tratar (ITT), ou seja, todos os pacientes randomizados, que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo e que fizeram pelo menos uma avaliação de eficácia pós-*baseline*. A avaliação de QV foi realizada a partir da aplicação de quatro questionários: KCCQ<sup>10</sup>, EQ-5D-3L e EQ VAS<sup>11</sup> e o *patient global assessment* (PGA)<sup>12</sup>. Esses questionários foram aplicados na visita de *baseline* e depois nos meses 6, 12, 18, 24 e 30 (ou descontinuação do estudo).

Foram incluídos 264 pacientes no grupo tafamidis meglumina e 177 pacientes no grupo placebo para a análise de QV. Conforme previamente reportado no estudo ATTR-ACT (94), tafamidis meglumina reduziu significativamente o declínio nos escores de KCCQ-OS, sendo que essa redução foi mais evidente a partir do sexto mês de tratamento. Nessa análise, foi observado que há uma maior proporção de pacientes que apresentaram uma melhora (ou nenhuma alteração) estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) nos escores KCCQ-OS no mês 30 de tratamento com tafamidis meglumina (41,8%) comparado ao placebo (21,4%).

Além disso, uma redução significativa no declínio da QV associada ao tafamidis foi observada em todos os quatro subdomínios do KCCQ-OS: qualidade de vida, sintomas totais, limitação social, e limitação física.

Tafamidis meglumina também reduziu significativamente o declínio nos escores de carga e frequência dos sintomas, enquanto essa redução não foi significativa com tafamidis meglumina na autoeficácia e na estabilidade dos sintomas. O declínio no escore de resumo

---

<sup>10</sup> O KCCQ consiste em um questionário de 23 perguntas preenchido pelo paciente, que avalia a habilidade para realização de atividades diárias, frequência e gravidade dos sintomas e o impacto na QV. Esse questionário possui um total de seis domínios e pontuações variadas de 0 a 100, sendo que os escores mais altos indicam melhor estado de saúde.

<sup>11</sup> O questionário EQ-5D-3L é preenchido pelo paciente e dividido em duas etapas. Na primeira, é avaliado o estado de saúde atual em cinco dimensões, sendo que cada uma delas pode apresentar três níveis de função, (1: sem problema; 2: algum problema; 3: problema extremo) e os escores obtidos são utilizados para calcular um único índice de escore do EQ-5D-3L. Na segunda, o paciente avalia seu atual estado de saúde em uma escala visual analógica (EQ VAS), com escores variando de 0 a 100, sendo o 0 representa pior estado de saúde imaginável e 100 representa o melhor estado de saúde imaginável.

<sup>12</sup> O PGA avalia a percepção do paciente sobre sua insuficiência cardíaca. A cada visita de acompanhamento após o *baseline*, os pacientes avaliavam a alteração no seu estado de saúde em sete categorias contínuas, que vão de “muito melhor” a “muito pior”.

clínico no KCCQ também foi significativamente reduzido com tafamidis meglumina (12,41 [IC: 8,58 a 16,24];  $p < 0,0001$ ).

Tafamidis meglumina também reduziu o declínio nos escores EQ-5D-3L a partir do mês 18, com uma diferença média dos mínimos quadrados de 0,09 (IC 95%: 0,05 a 0,12;  $p < 0,0001$ ) comparado ao placebo no mês 30. O tratamento com tafamidis meglumina também reduziu significativamente a queda no EQ VAS a partir do mês 12, com uma diferença média dos mínimos quadrados de 9,11 (IC 95%: 5,39 a 12,83;  $p < 0,0001$ ) comparado ao placebo no mês 30. No mês 30, uma maior proporção de pacientes que receberam tafamidis meglumina reportaram que estavam “muito melhor”, “melhor” ou “minimamente melhor” em relação ao *baseline*, quando comparado ao grupo placebo (42,3% no grupo tafamidis meglumina *versus* 23,8% no grupo placebo). Os pacientes que receberam placebo apresentaram maior probabilidade de reportar que estavam “pior”, “muito pior” ou “sem diferença” comparado ao grupo tafamidis meglumina (26,2% com tafamidis meglumina *versus* 40,5% com placebo). Uma maior proporção de pacientes no grupo tafamidis meglumina, comparado ao grupo placebo, foi categorizada como “melhor” em todos os pontos de tempo. Em cada ponto de tempo, aproximadamente 40% dos pacientes no grupo tafamidis meglumina reportaram que estavam “melhor” em relação ao *baseline*. A proporção de pacientes com piora na condição apresentou uma tendência de aumento ao longo do estudo, sendo maior no grupo placebo do que no grupo tafamidis meglumina em todos os pontos de tempo.

Concluiu-se, portanto, que tafamidis meglumina reduz efetivamente o declínio nos desfechos reportados pelos pacientes e esses achados fornecem mais informações com relação ao efeito favorável produzido pelo tratamento em pacientes com ATTR-CM.

### **Elliott *et al.*, 2022 (95)**

Elliot *et al.*, 2022 (95) publicaram uma extensão do estudo ATTR-ACT, (94) com o objetivo de reportar dados de sobrevida em longo prazo do tratamento com tafamidis meglumina em pacientes com ATTR-CM. A metodologia completa do estudo ATTR-ACT (94) foi descrita em detalhes anteriormente neste dossiê.

Os pacientes com ATTR-CM que completaram o estudo ATTR-ACT (94) poderiam ser incluídos na extensão do estudo, continuando a mesma dose do tafamidis meglumina ou, caso tenham sido tratados anteriormente com placebo, foram randomizados (2:1) para receber tafamidis meglumina 80 mg ou 20 mg. Em ambos os estudos, a redução de dose foi permitida

caso os pacientes apresentassem EAs. Os pacientes que receberam tafamidis meglumina 80mg no estudo ATTR-ACT poderiam reduzir a dose para 40mg e, na extensão, esses pacientes poderiam ter suas doses reduzidas para 20mg. Devido a uma emenda do protocolo, todos os pacientes incluídos na extensão passaram a receber tafamidis ácido livre 61mg, considerado bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg<sup>13</sup>.

Essa análise comparou os pacientes que receberam inicialmente tafamidis meglumina 80mg no estudo ATTR-ACT, continuando com tafamidis meglumina 80mg e, posteriormente, tafamidis ácido livre 61mg (tafamidis contínuo) aos pacientes que receberam placebo inicialmente e depois tafamidis (placebo para tafamidis). Os pacientes que receberam tafamidis meglumina 20mg no estudo ATTR-ACT não foram incluídos nessa análise. Para ambos os grupos, o tempo zero para a análise de sobrevida foi o tempo de randomização no ATTR-ACT. Adicionalmente, os dados foram comparados com um modelo de extrapolação da sobrevida no grupo de pacientes tratados com placebo no estudo ATTR-ACT (placebo extrapolado). O desfecho primário de eficácia no estudo de extensão foi mortalidade por todas as causas.<sup>14</sup> Além disso, desfechos de segurança foram reportados.

A coorte do estudo ATTR-ACT incluiu 176 pacientes no grupo tafamidis meglumina 80mg e 177 que receberam placebo. Um total de 110 pacientes que receberam tafamidis meglumina 80mg continuaram a receber o mesmo tratamento no estudo de extensão e, dentre o grupo placebo, 82 continuaram na extensão, sendo que 54 foram randomizados para receber tafamidis meglumina 80mg e 28 para tafamidis meglumina 20mg. A mediana de acompanhamento foi de 58,5 meses no grupo tafamidis contínuo e de 57,1 meses no grupo placebo para tafamidis.

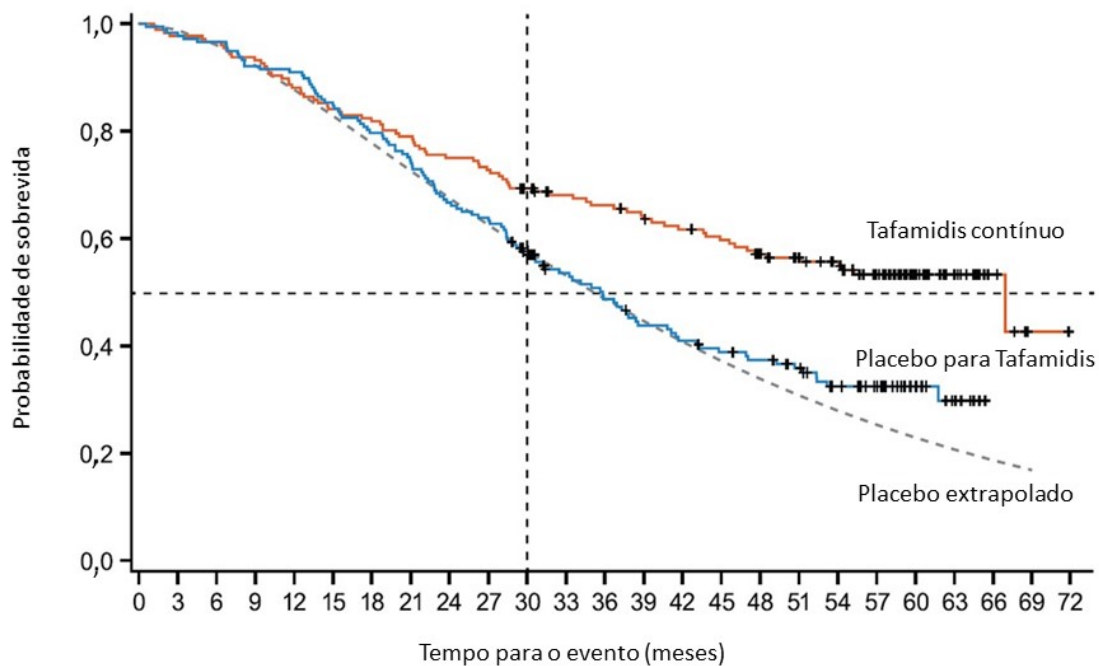
Em relação ao desfecho de mortalidade por todas as causas, houve uma redução significativa de 41% no risco em pacientes no grupo tafamidis contínuo comparado aos que receberam inicialmente placebo (HR: 0,59 [IC 95%: 0,44 a 0,79];  $p < 0,001$ ). A mediana de sobrevida foi de 35,8 (IC 95%: 29,7 a 41,1) meses no grupo placebo para tafamidis, enquanto a mediana da sobrevida no grupo tafamidis contínuo foi de 67,0 (47,0 a NA) meses. As curvas de sobrevida para as duas coortes divergem após 17 meses (Figura 10) e a taxa preliminar de

---

<sup>13</sup> A substituição entre tafamidis meglumina 80mg e tafamidis ácido livre 61mg foi realizada no estudo de extensão, uma vez que as formulações foram consideradas bioequivalentes entre si. (103) Cabe ressaltar que a formulação de tafamidis ácido livre 61 mg foi aprovada pelo FDA em 2019. (82, 83)

<sup>14</sup> O desfecho de mortalidade por todas as causas considerou transplante de coração e implantação de dispositivo de assistência mecânica cardíaca como óbito.

sobrevida em cinco anos foi de 53,2% no grupo tafamidis contínuo e de 32,4% no grupo placebo para tafamidis.



**Figura 10.** Curva Kaplan-Meier do tempo para mortalidade (todas as causas) no estudo ATTR-ACT (94) e em seu estudo de extensão, comparado ao modelo extrapolado para o grupo placebo, segundo Elliot et al., 2022. (95)

No modelo de extrapolação para o grupo placebo, observou-se que a mediana da sobrevida global foi de 35,2 meses. A curva de sobrevida do grupo placebo para tafamidis divergiu da curva extrapolada do grupo placebo após aproximadamente 44 meses em favor dos pacientes que receberam tafamidis na extensão do estudo (Figura 10).

As reduções de mortalidade foram geralmente consistentes entre os subgrupos (genótipo ou classe NYHA). No grupo tafamidis contínuo, houve uma redução de 39% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com a forma selvagem da doença (HR: 0,61 [IC 95%: 0,43 a 0,87;  $p=0,006$ ]) e redução de 43% nos pacientes com a forma hereditária (HR: 0,57 [IC 95%: 0,33 a 0,99;  $p=0,05$ ], quando comparado ao grupo placebo para tafamidis. A taxa preliminar de sobrevida em cinco anos nos pacientes com a forma selvagem foi de 57,8% no grupo tafamidis contínuo e de 36,3% no grupo placebo para tafamidis. Nos pacientes com a forma hereditária, essa taxa foi de 39,1% no grupo tafamidis contínuo e de 20,9% no grupo placebo para tafamidis.

De forma similar, foi observada uma redução de 44% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes classificados como NYHA I ou II no *baseline* (HR: 0,56 [IC 95%: 0,38 a 0,82] p=0,003) e 35% de redução nos pacientes com classificação NYHA III no *baseline* (HR: 0,65 [IC 95%: 0,41 a 1,01] p=0,06) na comparação entre os grupos tafamidis contínuo *versus* placebo para tafamidis. A taxa preliminar de sobrevida em cinco anos nos pacientes classificados como NYHA I/II no *baseline* foi de 61,4% no grupo tafamidis contínuo e de 40,3% no grupo placebo para tafamidis. Para os pacientes classificados com NYHA III no *baseline*, essa taxa foi de 35,0% no grupo tafamidis contínuo e de 18,0% no grupo placebo para tafamidis.

Em relação à segurança, no estudo de extensão foi observado que a incidência de os tipos de EAs foram similares, ou com incidência mais baixa, em relação aos reportados com tafamidis meglumina (80mg e 20mg) ou placebo no estudo ATTR-ACT. Nenhuma nova questão de segurança foi reportada nos pacientes tratados com tafamidis meglumina 80mg ou com tafamidis ácido livre 61mg.

Os autores concluíram que os pacientes que receberam tratamento inicialmente com tafamidis no estudo ATTR-ACT apresentaram uma sobrevida significativamente melhor do que aqueles que iniciaram o tratamento com placebo, destacando a importância do diagnóstico e tratamento precoce na ATTR-CM.

## 5.7 Síntese dos resultados dos principais estudos incluídos

A Tabela 7 e Tabela 8 mostram, resumidamente, a síntese dos resultados de eficácia e segurança do tafamidis no tratamento da ATTR-CM (selvagem e hereditária), sistematizada a partir dos principais estudos incluídos na revisão da literatura, descritos em detalhes anteriormente.

**Tabela 7.** Síntese dos resultados de eficácia do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade. Estudos clínicos e subanálises.

| Intervenção         | Mortalidade por todas as causas<br>HR (IC95%) | Taxa de hospitalização por causas cardiovasculares<br>RR (IC95%) | Diferença na distância percorrida (teste de 6 min) | Fonte |
|---------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
| Tafamidis meglumina | 0,70 (0,51 a 0,96)                            | 0,68 (0,56 a 0,81)                                               | 75,68m                                             | (94)  |
|                     | 0,59 (0,44 a 0,79)                            | -                                                                | -                                                  | (95)  |

IC: intervalo de confiança; HR: Hazard ratio, RR: Risco relativo



**Tabela 8.** Síntese dos resultados de segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade.

| Desfecho                                       | Tafamidis meglumina | Placebo | Fonte |
|------------------------------------------------|---------------------|---------|-------|
| Redução de dose por conta de eventos adversos. | 0,8%                | 2,3%    | (94)  |

**Tabela 9.** Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM).

| Autor, data                      | Maurer <i>et al.</i> , 2015 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Maurer <i>et al.</i> , 2018 (94)                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                          | Estudo fase II, multicêntrico, aberto e de braço único.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.                                                                                                                                                    |
| População                        | N=35<br>Pacientes ≥ 40 anos, com ATTR-CM 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.                                                                                                                                                               | N=441<br>Pacientes entre 18 e 90 anos com ATTR-CM (selvagem ou hereditária), classes NYHA I, II e III                                                                                                                                  |
| Intervenção e comparadores       | Tafamidis meglumina 20 mg/dia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tafamidis meglumina (80 mg ou 20 mg) <i>versus</i> placebo.                                                                                                                                                                            |
| Desfechos                        | Estabilização de TTR, incidência de mortalidade, hospitalizações, EA, EAS, <i>status</i> funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca, biomarcadores cardíacos, teste de caminhada de seis minutos e QVRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Desfechos primários:</b> mortalidade por qualquer causa e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares.<br><b>Desfechos secundários:</b> teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e segurança. |
| Resultados                       | <b><u>Estabilização TTR (12 meses) – população com ATTR-CM selvagem (n=31):</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 6: 96,8%;</li><li>6 meses: 90%;</li><li>12 meses: 89,3%.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Estabilização TTR (12 meses) – população com ATTR-CM hereditária (n=4):</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 6: 100%;</li><li>6 meses: 75,0%;</li><li>12 meses: 75,0%.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Segurança:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>2 pacientes vieram a óbito;</li><li>22,6% foram hospitalizados em razão de eventos cardiovasculares;</li><li>41,9% apresentaram EASs;</li><li>Todos os pacientes apresentaram ≥ 1 EAs.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Avaliação cardíaca:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>A avaliação cardíaca indicou que não houve mudança consistente clinicamente relevante nos parâmetros ecocardiográficos;</li><li>NT-proBNP apresentou aumento não significativo quando comparado ao <i>baseline</i>;</li><li>Troponina I e T mantiveram-se relativamente estáveis.</li></ul>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Avaliação funcional:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Observou-se pequena mudança na capacidade funcional da caminhada;</li><li>NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes;</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Mortalidade:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>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).</li><li>Finkelstein-Schoenfeld:</li><li>favorece tafamidis em relação ao placebo (p&lt;0,001);</li><li>Razão de vitórias de 1,695 (IC 95%: 1,255 a 2,289);</li></ul>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Hospitalizações cardiovasculares:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>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);</li><li>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.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Teste de caminhada de 6 minutos:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante 6 minutos em comparação com placebo (75,68 m [erro padrão: ±9,24; p&lt;0,001]).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Qualidade de vida:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Tafamidis meglumina também reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação com placebo (13,65 [erro Padrão: ±2,13; p&lt;0,001]).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                  | <b><u>Segurança:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>O perfil de segurança de tafamidis meglumina foi similar ao placebo, e sem diferenças significativas entre as duas doses de tafamidis meglumina;</li><li>EAs emergentes durante o tratamento foram leves a moderados quanto à gravidade, e descontinuações permanentes devido a EAs foram menos comuns com tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo;</li></ul>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |

**QVRS:**

- Todos os pacientes reportaram QVRS preservada.

**Progressão clínica:**

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

- 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

Não informado na publicação.

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

**Tabela 10.** Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM).

| Autor, data                      | Hanna <i>et al.</i> , 2021 (101)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Elliot <i>et al.</i> , 2022 (95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| País onde o estudo foi realizado | Idem ao estudo ATTR-ACT. (94)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Idem ao estudo ATTR-ACT. (94)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Desenho                          | Subanálise do estudo ATTR-ACT. (94)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Estudo de extensão do estudo ATTR-ACT. (94)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| População                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Intervenção e comparadores       | Idem ao estudo ATTR-ACT. (94)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Intervenção: Tafamidis 61mg, 1 cápsula por dia.<br>Comparador: placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Desfechos                        | <p>Qualidade de vida reportada pelo paciente.</p> <p><b>KCCQ-OS</b></p> <p>Grupo tafamidis meglumina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução estatisticamente significativa (<math>p &lt; 0,0001</math>) em quatro dos subdomínios: qualidade de vida, sintomas totais, limitação social e limitação física;</li> <li>• Redução estatisticamente significativa na queda da carga dos sintomas e na frequência dos sintomas;</li> <li>• Redução não significativa na autoeficácia e na estabilidade dos sintomas;</li> <li>• Queda no escore de resumo no KCCQ foi significativamente reduzida (12,41 [IC: 8,58 a 16,24]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</li> </ul> <p><b>Queda nos escores EQ-5D-3L</b></p> <p>Tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo (mês 30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferença média dos mínimos quadrados: 0,09 (IC 95%: 0,05 a 0,12; <math>p &lt; 0,0001</math>);</li> </ul> <p><b>EQ VAS</b></p> <p>Tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo (mês 30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferença média dos mínimos quadrados: 9,11 (IC 95%: 5,39 a 12,83; <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul> <p>Proporção de pacientes que reportaram que estavam “muito melhor”, “melhor” ou “minimamente melhor” em relação ao baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis meglumina: 42,3%</li> <li>• Grupo placebo: 23,8%</li> </ul> <p>Proporção de pacientes que reportaram que estavam “pior”, “muito pior” ou “sem diferença” em relação ao baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis meglumina: 26,2%</li> <li>• Grupo placebo: 40,5%</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A proporção de pacientes cuja condição piorou apresentou uma tendência de aumento ao longo do estudo, sendo maior no grupo placebo do que no grupo tafamidis meglumina em todos os pontos de tempo.</li> </ul> | <p>Mortalidade por todas as causas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução significativa de 41% no risco em pacientes no grupo tafamidis contínuo <i>versus</i> grupo placebo. (HR: 0,59 [IC 95%: 0,44 a 0,79]; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul> <p><b>Mediana da sobrevida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis contínuo: 67,0 (IC 95%: 47,0 a NA) meses;</li> <li>• Grupo placebo para tafamidis: 35,8 (IC 95%: 29,7 a 41,1) meses.</li> </ul> <p><b>Mediana da SG (modelo de extrapolação)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo placebo extrapolado: 35,2 meses</li> </ul> <p><b>Taxa preliminar de sobrevida em cinco anos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis contínuo: 53,2%;</li> <li>• Grupo placebo para tafamidis: 32,4%.</li> </ul> <p><b>Redução no risco de mortalidade por todas as causas (avaliação por subgrupos)</b></p> <p>Grupo tafamidis contínuo <i>versus</i> grupo placebo para tafamidis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com forma selvagem: 39% (HR: 0,61 [IC 95%: 0,43 a 0,87]; <math>p = 0,006</math>);</li> <li>• Pacientes com forma hereditária: 43% (HR: 0,57 [IC 95%: 0,33 a 0,99]; <math>p = 0,05</math>).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA I ou II: 44% (HR: 0,56 [IC 95%: 0,38 a 0,82] <math>p = 0,003</math>)</li> <li>• NYHA III: 35% (HR: 0,65 [IC 95%: 0,41 a 1,01] <math>p = 0,06</math>)</li> </ul> <p><b>Taxa preliminar de sobrevida em cinco anos (avaliação por subgrupos)</b></p> <p>Pacientes com forma selvagem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis contínuo: 57,8%</li> <li>• Grupo placebo para tafamidis: 36,3%</li> </ul> <p>Pacientes com forma hereditária:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis contínuo: 39,1%</li> <li>• Grupo placebo para tafamidis: 20,9%</li> </ul> <p>Pacientes NYHA I ou II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tafamidis contínuo: 61,4%</li> </ul> |

|                   |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo placebo para tafamidis: 40,3%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                   |                              | Pacientes NYHA III: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo tafamidis contínuo: 35,0%</li> <li>Grupo placebo para tafamidis: 18,0%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                   |                              | <b><u>Segurança:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A incidência e os tipos de EAs foram similares, ou com incidência mais baixa, em relação aos reportados com tafamidis meglumina (80mg e 20mg) ou placebo no estudo ATTR-ACT.</li> <li>Nenhuma nova questão de segurança foi reportada nos pacientes tratados com tafamidis meglumina 80mg ou com tafamidis ácido livre 61mg.</li> </ul>   |
| <b>Limitações</b> | Não informado pelos autores. | Há algumas limitações inerentes na extrapolação da sobrevida ao utilizar uma abordagem baseada em modelo, uma vez que a alteração do modelo pode resultar em diferentes estimativas de sobrevida. No entanto, a mediana da sobrevida para a curva extrapolada de placebo (35,2 meses) foi similar à observada no grupo placebo para tafamidis (35,8 meses), o que suporta a acurácia do modelo utilizado. |

ATTR-CM: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; NYHA: *New York Heart Association*; KCCQ-OS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; NT-proBNP: QV: qualidade de vida.

## 5.8 Outras evidências científicas

Nesta seção, foram descritas cinco evidências adicionais: duas análises *post-hoc* com extrapolações dos resultados dos estudos fase II (100) e fase III (ATTR-ACT) (94), incluídos nas evidências principais, e um estudo observacional retrospectivo. Essas três publicações foram excluídas das evidências principais por não cumprirem todos os critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa, porém foram considerados relevantes para demonstrar os resultados do tafamidis no tratamento de pacientes com ATTR-CM.

### **Sultan *et al.*, 2017 (104)**

Sultan *et al.*, 2017 (104) realizaram uma análise *post-hoc* dos estudos de Maurer *et al.*, 2015 (100) e Ruberg *et al.*, 2012 (105), com o objetivo de comparar populações de pacientes com ATTR-CM com gravidade similar para avaliar o efeito do tratamento com tafamidis meglumina na sobrevida, em um estágio inicial da doença (classe funcional NYHA I/II).

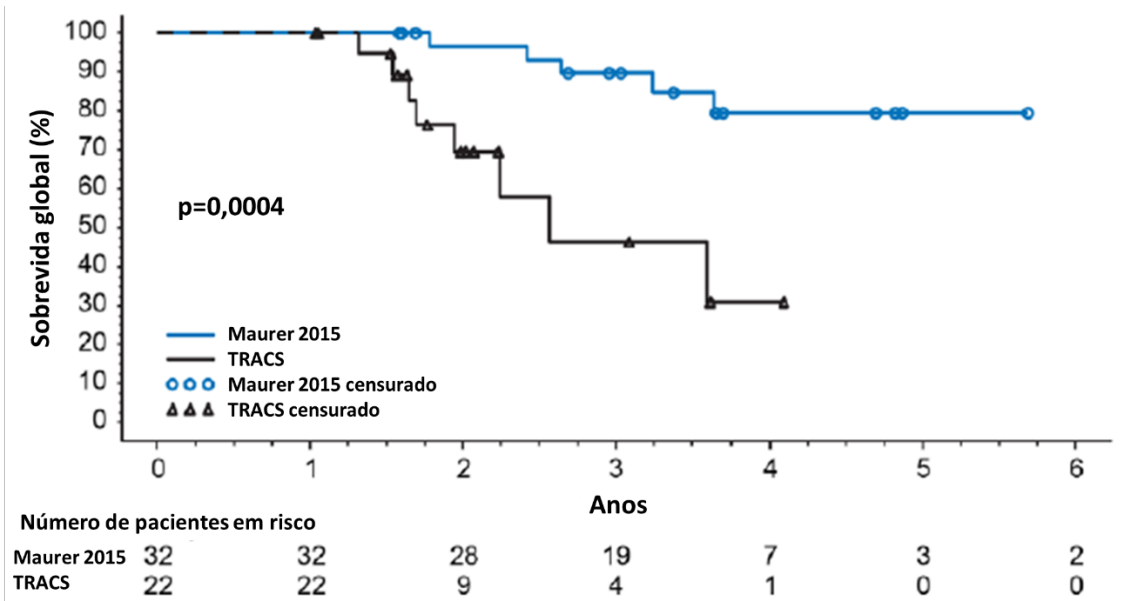
A análise comparou dados de dois estudos em pacientes com ATTR-CM: o *Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study* (TRACS), (105) um estudo prospectivo, longitudinal para avaliar a história natural da ATTR-CM, por meio da avaliação da morbidade e mortalidade da doença (foram incluídos pacientes com os tipos selvagem [n=18] ou hereditário da doença portadores da mutação Val122Ile [n=11], que foram acompanhados por dois anos) e o estudo de Maurer *et al.*, 2015 (100), descrito anteriormente. Destaca-se que os pacientes do estudo TRACS não foram tratados com nenhum medicamento além do cuidado padrão e serviram como grupo controle para esta análise.

Nesta análise, a sobrevida de pacientes do estudo TRACS foi comparada com a de pacientes do estudo conduzido por Maurer *et al.*, 2015, (100) sendo restrita a pacientes com classificação NYHA I/II para fornecer uma coorte mais comparável entre os dois estudos. Em uma análise em separado, foram incluídos apenas pacientes com o tipo selvagem. A análise de tempo até a morte foi conduzida de forma a gerar estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida a partir do momento do diagnóstico. O estudo com tafamidis meglumina também avaliou a segurança do tratamento; porém, esses dados também foram previamente descritos.

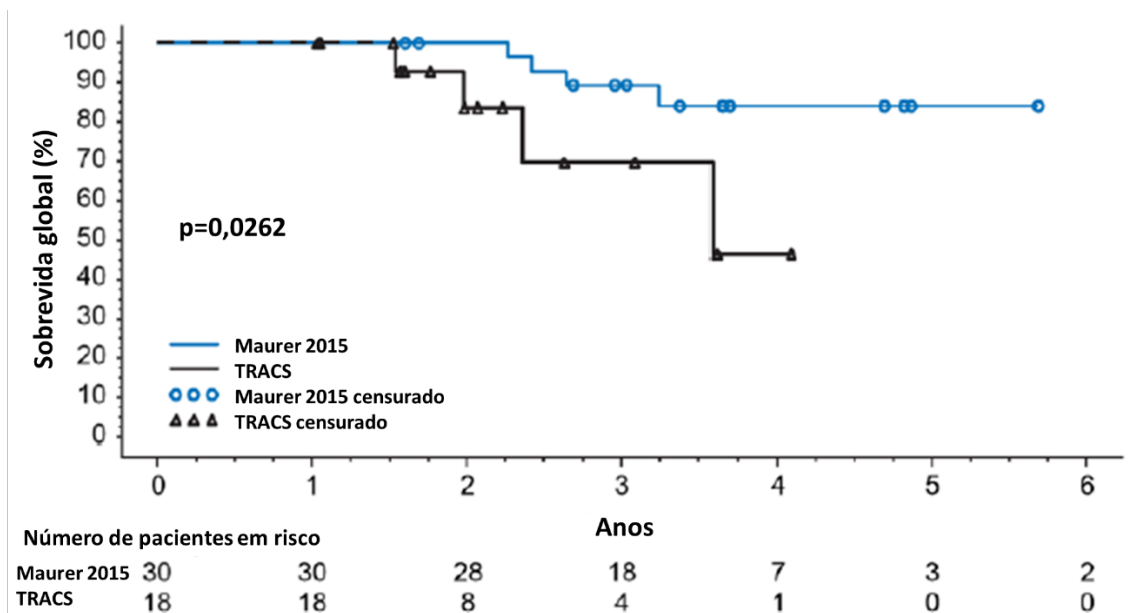
Durante o estudo TRACS (105), 12 pacientes morreram (Val122Ile: n=8; selvagem: n=4). As causas das mortes incluíram insuficiência cardíaca (n=3), morte súbita (n=3), sepse (n=3), não definida (n=2) e transplante cardíaco (n=1). No estudo de Maurer *et al.*, 2015 (100) dois pacientes

(ambos selvagem) morreram, um por complicações devido à amiloidose por imunoglobulina de cadeia leve e um devido a um acidente vascular encefálico hemorrágico após uma queda.

Sete pacientes no estudo TRACS(105) e dois pacientes no estudo Maurer *et al.*, 2015 (100) apresentavam classificação NYHA ≥III e foram excluídos da análise de tempo até o óbito. Um paciente foi diagnosticado erroneamente e foi removido da análise. De acordo com os resultados, houve uma diferença significativa na sobrevida para pacientes tratados com tafamidis meglumina comparado a pacientes não tratados ao longo do tempo de acompanhamento (p=0,0004; Figura 11). De maneira similar, nos pacientes com ATTR-CM selvagem, aqueles tratados com tafamidis meglumina demonstraram um significativo benefício na sobrevida em comparação com pacientes não tratados (p=0,0262; Figura 12).



**Figura 11.** Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes com classificação funcional NYHA I ou II, de acordo com o estudo conduzido por Sultan *et al.*, 2017. (104)



**Figura 12.** Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes selvagens, de acordo com o estudo conduzido por Sultan, 2017. (104)

Segundo os autores, essa análise sugere que tafamidis meglumina pode atrasar a progressão da doença na comparação com a ausência de tratamento, em pacientes com ATTR-CM em estágio inicial (NYHA I/II) e, também, em pacientes com o tipo selvagem da doença.

#### **Giblin *et al.*, 2022 (106)**

Giblin *et al.*, 2022 (106) realizaram um estudo observacional retrospectivo, com o objetivo de avaliar pacientes com ATTR-CM que receberam tratamento com tafamidis e descrever a história natural da função miocárdica na ATTR-CM não tratada, verificando o efeito do tafamidis nos parâmetros funcionais do coração ao longo de 12 meses.

O estudo avaliou pacientes com ATTR-CM que faziam parte do Programa de Amiloidose no *Brigham and Women's Hospital* em Boston, EUA, entre dezembro de 2009 e agosto 2021. Foram incluídos aqueles que não receberam terapia específica ou que receberam tratamento com tafamidis e que realizaram ecocardiograma transtorácica 2D no *baseline* e após 12 meses (n= 50).

No total, 45 pacientes com ATTR-CM foram incluídos: 23 receberam tafamidis 61mg e 22 que não receberam tratamento algum. Dentre todos os pacientes que receberam tafamidis, nenhum descontinuou o tratamento por conta de EAs. A ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* foi avaliada no *baseline* e após um ano. Adicionalmente, foram mensurados a deformação



(*strain*) longitudinal (LS), circunferencial e radial de ventrículo esquerdo (VE), *twist*/torsão de VE e o índice de trabalho miocárdico.

Após um ano, foi observada uma maior deterioração do *strain* longitudinal global (GLS) no grupo não tratado, com uma mediana de +1,1% (intervalo interquartil [IQR]: 0,95), do que no grupo tafamidis, com uma mediana de +0,3% (IQR: 1) ( $p= 0,02$ ). De forma relativa, isso representa uma deterioração de 9,41% (IQR: 10,15) no grupo sem tratamento *versus* 2,7% (IQR: 11,56) no grupo tafamidis.

Em relação ao índice de trabalho miocárdico, foi observado um menor declínio, ao longo de um ano, no grupo tafamidis quando comparado ao grupo não tratado (-61,50 mmHg% *versus* -142,50 mmHg%;  $p=0,04$ ). O declínio na eficiência miocárdica também foi menor no grupo tafamidis (-1% *versus* -4%;  $p=0,04$ ). Houve um aumento maior no *myocardial wasted work* e maior declínio no *myocardial constructive work* no grupo não tratado do que no grupo tafamidis; porém, essas diferenças não alcançaram significância estatística. Em um ano, também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), velocidades ao *doppler* tecidual, *strain* circunferencial ou radial e de *twist*/torsão de VE.

Quando foram avaliadas as diferenças no LS por segmento VE, observou-se uma deterioração em 15/17 segmentos no grupo sem tratamento comparado a 9/17 segmentos no grupo tafamidis. Para o índice de trabalho miocárdico, foi observada uma deterioração em 15 *versus* 11 segmentos nos grupos sem tratamento e tafamidis e, para a eficiência miocárdica, observou-se uma deterioração em 14 *versus* 5 segmentos, respectivamente. O efeito estabilizador do tafamidis na função do miocárdio em um ano não diferiu de acordo com o GLS basal, FEVE ou estágio da doença.

O estudo conclui que o tratamento com tafamidis nos pacientes com ATTR-CM diminui a deterioração da função cardíaca medida por GLS e índice de trabalho e eficiência miocárdica, medido de forma não invasiva, ao longo de um ano, quando comparado com um grupo de pacientes não tratados.

### **Rozenbaum *et al.*, 2022 (107)**

Rozenbaum *et al.*, 2022 (107) conduziram uma análise *post-hoc* do estudo ATTR-ACT (94), cujo objetivo foi avaliar o impacto do tafamidis meglumina no número de dias evitados de hospitalizações por causas cardiovasculares.

Essa análise incluiu dois desfechos de interesse derivados do estudo ATTR-ACT: (94) frequência média anual de hospitalizações relacionadas à causas cardiovasculares e tempo médio de permanência por evento de hospitalização. Ambos os desfechos foram utilizados na presente análise *post-hoc* para calcular e comparar a carga total (em dias) das hospitalizações por causas cardiovasculares para os grupos tafamidis e placebo e, consequentemente, o número de dias de hospitalização evitados com tafamidis meglumina em um paciente hipotético dentro da população total por ITT do estudo ATTR-ACT. Adicionalmente, o número de dias evitados de hospitalizações obtido foi aplicado na população total estimada, a fim de contextualizar esse dado em mundo real. A população de pacientes no mundo real foi estimada utilizando o número de unidades dispensadas de tafamidis meglumina em farmácias especializadas, redes de entrega e pelo programa *Pfizer's Patient Assistance*. Com base nesses dados, foi estimado que o tratamento com tafamidis meglumina foi iniciado em 10.500 pacientes nos EUA a partir de maio de 2020.

Na população total por ITT do estudo ATTR-ACT, tafamidis meglumina reduziu significativamente a taxa de hospitalização relacionada a causas cardiovasculares por ano em 32,4%, comparado ao placebo (RRR: 0,68; 0,4750 versus 0,7025;  $p < 0,0001$ ). Adicionalmente, na população total, os pacientes que receberam tafamidis meglumina apresentaram um tempo médio de permanência mais curto de 8,63 dias comparado ao placebo com 9,56 dias por evento de hospitalização por causas cardiovasculares. Dessa forma, o tafamidis evitou 2,62 dias de hospitalização por causas cardiovasculares por paciente por ano (4,0969 versus 6,7177 dias) na população total. Ao traduzir esses achados para o cenário do mundo real dos EUA, o tafamidis meglumina poderia reduzir, em média, um total de aproximadamente 27.518 dias de hospitalização por causas cardiovasculares por ano, caso os 10.500 pacientes da vida real seguissem a tendência dos participantes do estudo.

De acordo com dados do estudo ATTR-ACT, tafamidis meglumina também teve um maior impacto na carga de hospitalização na análise por subgrupo que iniciou o tratamento nas classes NYHA I e II. Nesse subgrupo de pacientes, tafamidis meglumina apresentou menos da metade do número anual de hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares em comparação ao placebo (RRR: 0,48; 0,3378 versus 0,7091;  $p < 0,0001$ ). Tafamidis meglumina também foi associado a menor duração no tempo de hospitalização por causas cardiovasculares do que o placebo (8,5039 dias versus 9,6410 dias, respectivamente) entre os pacientes com NYHA classe I/II. Portanto, com 1,14 dias a menos por hospitalização, tafamidis meglumina reduziu o número anual de dias de hospitalização por causas cardiovasculares de 6,84 para 2,87, o que representa uma redução em 3,96 dias por paciente classe NYHA I/II.

O estudo concluiu que tafamidis meglumina previne mais eventos de hospitalização relacionados a causas cardiovasculares e dias de hospitalização por ano de tratamento, confirmando o benefício do tratamento com tafamidis meglumina em comparação ao placebo, tanto na população total com ATTR-CM, quanto na subpopulação com classe NYHA I/II no *baseline*.

### **Sarkar *et al.*, 2022 (108)**

Sarkar *et al.*, 2022 (108) conduziram um estudo prospectivo, multicêntrico, a partir de dados de um registro de uma clínica de amiloidose em Cleveland, com o objetivo de avaliar a extensão do benefício do tratamento com tafamidis em pacientes  $\geq 80$  anos de idade sem doença avançada.

Os dados do registro foram coletados prospectivamente para pacientes com ATTR-CM (classe NYHA I a III), idade  $<80$  e  $\geq 80$  anos, identificados como em uso ou não de tafamidis. Um total de 375 pacientes foram acompanhados por uma mediana de 18 meses. Entre 169 pacientes com 80 anos de idade ou mais, 110 (65%) estavam recebendo tratamento com tafamidis e 59 pacientes não estavam recebendo tafamidis (35%).

Entre os pacientes com 80 anos de idade ou mais, o tratamento com tafamidis foi associado a uma maior sobrevida quando comparado ao grupo que não recebeu tratamento com tafamidis (HR para não tafamidis *versus* tafamidis: 3,69 [IC 95%: 2,16 a 6,30]), com uma redução de 73% no risco de mortalidade.

Uma análise multivariada demonstrou que não tratar com tafamidis ( $p<0,01$ ) eleva os níveis de NT-proBNP ( $p<0.001$ ) e aumenta os níveis de troponina T ( $p=0.02$ ), estando associado a um aumento no risco de mortalidade entre todos os pacientes. De forma similar, não tratar com tafamidis foi associado à mortalidade no subgrupo de pacientes  $\geq 80$  anos de idade (HR: 2,41; IC 95%: 1,28 a 4,54;  $p<0,01$ ). Ao estratificar a análise pelo sistema de estadiamento de Gillmore, o HR obtido para o desfecho de mortalidade na comparação entre não tafamidis *versus* tafamidis em pacientes no estágio 1 foi de 5,67 ( $p=0,006$ ), correspondendo a 82% redução do risco de mortalidade.

Com base nesses resultados, os autores concluíram que os benefícios do tafamidis no tratamento da ATTR-CM se estendem a pacientes com 80 anos de idade ou mais, sem doença avançada, em um contexto de mundo real.

**Hussain *et al.*, 2022 (109)**

Hussain *et al.*, 2022 (109) conduziram um estudo de coorte retrospectivo em pacientes com ATTR-CM nos EUA, a fim de avaliar o impacto do tratamento com tafamidis na sobrevida em um contexto de mundo real.

Ao todo, 107 pacientes foram confirmados com ATTR-CM e foram incluídos na análise. As características de *baseline* e os dados de sobrevida foram comparados entre os grupos de pacientes que receberam tratamento com tafamidis *versus* aqueles que não receberam tafamidis.

Na população geral, a idade mediana foi de 83,9 anos, 79% eram homens e 59% receberam tratamento com tafamidis. O grupo com tafamidis apresentou uma proporção menor de pacientes classe III/IV da NYHA do que o grupo sem tafamidis (57% *versus* 76%;  $p < 0,01$ ), mas outros dados demográficos e fatores de risco cardiovascular basais não diferiram significativamente entre os grupos. O motivo mais comum citado para os pacientes que não receberam tafamidis foi atraso na obtenção do medicamento ou barreiras financeiras (59%), seguido por insuficiência cardíaca classe IV da NYHA (19,5%). A sobrevida mediana foi significativamente prolongada em pacientes em uso de tafamidis *versus* pacientes não tratados com tafamidis (6,70 *versus* 1,43 anos;  $p < 0,0001$ ).

Os autores observam que, apesar da melhora significativa da sobrevida em pacientes com ATTR-CM tratados com tafamidis, as barreiras ao acesso ainda impedem que uma proporção maior de pacientes elegíveis receba o tratamento.

## 5.9 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

### 5.9.1 Qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés, dos desfechos de mortalidade por qualquer causa e hospitalizações por problemas cardiovasculares, para o estudo ATTR-ACT (94) está resumida na Figura 13. O risco de viés foi considerado baixo para geração de sequência aleatória e ocultação de alocação, com sequência de randomização estratificada de acordo com o *status* da transtirretina (TTR - variante *versus* forma selvagem) e classificação funcional NYHA, sendo utilizado um sistema interativo de resposta *online* para alocação dos participantes. O estudo também foi considerado com baixo risco de viés, tanto para cegamento de participantes e investigadores, como para cegamento de avaliadores dos desfechos.

Embora o estudo previsse análise por intenção de tratamento (ITT) modificada, com inclusão apenas dos pacientes que recebessem ao menos uma dose da terapia alocada e apresentassem ao menos uma avaliação de eficácia disponível após a avaliação inicial, todos os pacientes randomizados cumpriram os critérios e foram incluídos nas análises de eficácia para o desfecho primário e segurança, sendo, portanto, uma análise por ITT verdadeira. Pôde-se observar que cerca de 19,7% no grupo tafamidis e 30,5% no grupo placebo descontinuaram o tratamento ao longo do estudo, sendo seguidos para mortalidade. Dessa forma, para o desfecho primário, há um baixo risco de viés por atrito.

Contudo, para os desfechos secundários, especialmente capacidade funcional e qualidade de vida, pode haver um alto risco de viés por atrito (*attrition bias*), uma vez que houve perdas de forma desequilibradas entre os dois grupos de tratamento (perda de 19% no grupo tafamidis e 33% no grupo placebo de dados para capacidade funcional e de 13% e 25%, respectivamente, para a avaliação da qualidade de vida). Isso pode ser explicado, pois o protocolo do estudo definiu que dados faltantes não seriam imputados de forma alguma, logo, a análise não foi por ITT. Assim, essas perdas de forma desequilibrada entre os grupos podem gerar viés.

Para o viés de relato, foi avaliado se havia outros desfechos programados no protocolo de pesquisa, mas não apresentados na publicação principal. Assim, após avaliar os protocolos do estudo disponibilizado junto com a publicação do ensaio clínico randomizado, (94) na publicação do racional e desenho do estudo (110) e no registro do *ClinicalTrials.gov* (NCT01994889), identificaram-se os seguintes desfechos de eficácia: 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*). Apesar dos

resultados desses desfechos não serem apresentados, o que configura risco de viés por relato seletivo pelos critérios da Cochrane, vale ressaltar que os desfechos laboratoriais são desfechos clínicos intermediários, e que a qualidade de vida também foi avaliada por outro instrumento, reportada no estudo. Este risco de viés não impacta, portanto, na qualidade da evidência avaliada para os desfechos descritos no estudo, especialmente os desfechos com maior relevância clínica. O desfecho primário do estudo foi reportado e analisado conforme previsto nos protocolos e ambos os seus componentes também foram reportados; apresenta, portanto, baixo risco de viés por relato. Por fim, não foram identificadas outras fontes de vieses.

| Referência                              | Estudo   | Intervenção         | Comparador | Desfecho avaliado                             | D1 | D2                   | D3 | D4 | D5 | Geral |
|-----------------------------------------|----------|---------------------|------------|-----------------------------------------------|----|----------------------|----|----|----|-------|
| Maurer et al., 2018                     | ATTR-ACT | Tafamidis meglumina | Placebo    | Mortalidade por qualquer causa                | +  | +                    | +  | +  | +  | +     |
| Maurer et al., 2018                     | ATTR-ACT | Tafamidis meglumina | Placebo    | Hospitalização por problemas cardiovasculares | +  | +                    | +  | +  | +  | +     |
| <b>Legenda</b>                          |          |                     |            |                                               |    |                      |    |    |    |       |
| D1 Processo de randomização             |          |                     |            |                                               | +  | Baixo risco          |    |    |    |       |
| D2 Desvios das intervenções pretendidas |          |                     |            |                                               | !  | Algumas preocupações |    |    |    |       |
| D3 Dados faltantes para o desfecho      |          |                     |            |                                               | -  | Alto risco           |    |    |    |       |
| D4 Medidas dos desfechos                |          |                     |            |                                               |    |                      |    |    |    |       |
| D5 Reporte seletivo dos resultados      |          |                     |            |                                               |    |                      |    |    |    |       |

**Figura 13.** Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática da literatura e conduzido para avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária). (94)

### 5.9.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos descritos no estudo ATTR-ACT (94) está apresentado na Tabela 11, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 2 deste documento.

Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada de moderada a alta, sendo alta para o desfecho mortalidade por todas as causas, principal desfecho do estudo, tanto por ser clinicamente mais relevante, quanto por ser o desfecho co-primário do estudo.

**Tabela 11.** Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE do ensaio clínico denominado ATTR-ACT conduzido para avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária). (94)

| Desfecho                                                                                                                                  | Tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Desfecho primário combinado (mortalidade por ou frequência de hospitalizações cardiovasculares - Método de Finkelstein-Schoenfeld)</b> | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                              |
| <b>Mortalidade por todas as causas</b>                                                                                                    | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA†                         |
| <b>Hospitalizações por causas cardiovasculares</b>                                                                                        | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA†                         |
| <b>Capacidade funcional (variação no TC6min)</b>                                                                                          | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA*                         |
| <b>Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)</b>                                                                                     | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA*                         |
| <b>Tempo até primeira hospitalização por causas cardiovasculares (post-hoc)</b>                                                           | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                              |
| <b>Incidência de quaisquer EA</b>                                                                                                         | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA†                         |
| <b>Incidência de eventos adversos graves</b>                                                                                              | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA†                         |
| <b>Incidência de eventos adversos severos</b>                                                                                             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA†                         |
| <b>Interrupção do tratamento devido a eventos adversos</b>                                                                                | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA†                         |

TC6min: Teste de caminhada de seis minutos

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

## 5.10 Considerações sobre as evidências clínicas

A partir de uma robusta revisão sistemática da literatura, foi demonstrado que, comparado ao placebo, tafamidis meglumina promove uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) na mortalidade por todas as causas e nas hospitalizações por causas cardiovasculares (0,48 *versus* 0,70 hospitalizações por ano; RR: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,81), desfechos duros que evidenciam sua eficácia no tratamento em pacientes com ATTR-CM. Esses resultados foram obtidos a partir do ensaio clínico de fase III ATTR-ACT, (94) que acompanhou os pacientes ao longo de 30 meses e foram corroborados, posteriormente, por um estudo de extensão com 72 meses de acompanhamento, (95) que da mesma forma, demonstrou uma redução significativa de 41% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes no grupo tafamidis contínuo *versus* placebo para tafamidis (HR: 0,59 [IC 95%: 0,44 a 0,79];  $p < 0,001$ ).

Uma análise de subgrupo do estudo ATTR-ACT, (94) que incluiu classe NYHA e genótipo TTR, mostrou que os benefícios em relação ao desfecho de mortalidade também foram consistentes e, para hospitalizações por causas cardiovasculares, foi observada uma redução em pacientes com classe NYHA I ou II que receberam tafamidis meglumina. No estudo de extensão também se

observou esse benefício dentre os pacientes classe NYHA I ou II no *baseline*, com uma redução de 44% no risco de mortalidade por todas as causas (HR: 0,56 [IC 95%: 0,38 a 0,82]  $p=0,003$ ) e nos pacientes classe NYHA III no *baseline*, que apresentaram uma redução de 35% (HR: 0,65 [IC 95%: 0,41 a 1,01]  $p=0,06$ ) na comparação entre os grupos tafamidis contínuo *versus* placebo para tafamidis. (95) Ao avaliar esses mesmos subgrupos em relação à taxa preliminar de sobrevida em cinco anos, os pacientes NYHA I/II no *baseline* apresentaram uma taxa de 61,4% no grupo tafamidis contínuo e de 40,3% no grupo placebo para tafamidis. Essa taxa foi de 35,0% no grupo tafamidis contínuo e de 18,0% no grupo placebo para tafamidis nos pacientes classificados com NYHA III no *baseline*. (95)

Dados do ensaio clínico de fase II, (100) um estudo aberto e de braço único, mostraram que tafamidis meglumina também foi eficaz em estabilizar a TTR em pacientes com as formas selvagem e hereditária (mutação V122I) da ATTR-CM. Em uma análise *post-hoc*, (104) que comparou os dados do estudo de Maurer *et al.*, 2015 (100) aos dados de pacientes do estudo TRACS (105) (sem tratamento medicamentoso, além dos cuidados padrão - grupo controle), observou-se uma diferença significativa na sobrevida para pacientes tratados com tafamidis meglumina comparado aos pacientes não tratados ( $p=0,0004$ ) (pacientes com ATTR-CM em estágio inicial [NYHA I/II]), sendo similar ao observado na análise de pacientes com genótipo selvagem ( $p=0,0262$ ). (104)

Além dos benefícios em relação à mortalidade e hospitalizações revelados pelas evidências incluídas nessa revisão sistemática da literatura, (94, 95) uma avaliação da qualidade de vida por desfechos reportados pelos pacientes demonstrou que tafamidis meglumina reduz, de forma significativa, o declínio em diversos escores avaliados, como os seguintes subdomínios do questionário KCCQ-OS: sintomas totais, limitação social, limitação física, carga e frequência dos sintomas. No questionário EQ VAS, uma maior proporção de pacientes no grupo tafamidis meglumina (42,3%) comparado ao grupo placebo (23,8%) reportou que estava “muito melhor”, “melhor” ou “minimamente melhor” em relação ao *baseline*. (101) Tafamidis meglumina também reduziu, de forma significativa, o declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos;  $p<0,001$  *versus* placebo) no mês 30 do estudo ATTR-ACT (94), com diferenças observadas logo no mês seis.

Em relação à segurança, o estudo pivotal ATTR-ACT (94) indicou que a incidência de EAs foi semelhante ao comparar os grupos tafamidis meglumina *versus* placebo e a taxa de descontinuação por EAs emergentes ao tratamento foi menor com tafamidis meglumina. O estudo de extensão confirmou o perfil de segurança ao verificar que a incidência e os tipos de EAs foram similares, ou com incidência mais baixa, em relação ao observado no estudo ATTR-ACT. (94, 95) Os



dados de segurança do ensaio clínico de fase II, também mostraram que tafamidis meglumina foi bem tolerado, apresentando um perfil de segurança de acordo com o esperado para pacientes idosos com uma doença cardíaca significativa. (100)

Os estudos incluídos nesta revisão da literatura apresentam, como limitações principais, o resultado agregado para os pacientes nos grupos NYHA I e II no ensaio clínico ATTR-ACT, e o desenho de estudo (aberto e de braço único) para ensaio clínico fase II.

Outro ponto de atenção é a realização de uma emenda ao protocolo durante o estudo de extensão, (95) que substituiu o tratamento dos pacientes que recebiam tafamidis meglumina 80mg para tafamidis ácido livre 61 mg. No entanto, essa substituição foi baseada em um estudo que demonstra a bioequivalência entre essas duas formulações. (103)

## 6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO, DE SOCIEDADES MÉDICAS E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

### 6.1 Agências internacionais de regulação

O Quadro 3 abaixo mostra a situação regulatória do tafamidis meglumina nas principais agências regulatórias internacionais.

**Quadro 3:** Situação do registro do tafamidis meglumina nas agências regulatórias internacionais.

| Agência                                                       | Situação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA                                                           | Aprovado para tratamento de pacientes com ATTR-CM de tipo hereditária ou selvagem desde maio de 2019, na categoria de medicamentos órfãos. (82, 83)                                                                                                                                                                                          |
| EMA                                                           | Aprovado para tratamento de pacientes adultos com amiloidose associada à TTR com polineuropatia sintomática, em estágio 1 (desde novembro de 2011), sendo também inserido na categoria de medicamentos órfãos. Em fevereiro de 2020, foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com ATTR-CM, na forma hereditária ou selvagem. (84) |
| <i>Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i>     | Aprovado para tratamento de pacientes com PAF-TTR sintomático desde 2013, sendo designado como medicamento órfão. Em 2019, o uso de tafamidis meglumina (Vyndaqel®) foi aprovado para o tratamento de pacientes com ATTR-CM de tipo hereditária ou selvagem. (111)                                                                           |
| <i>Therapeutic Goods and Administration (TGA) - Austrália</i> | Aprovado para o tratamento de amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com polineuropatia sintomática desde 2017, também sob a designação de medicamento órfão. (112) Em março de 2020, a agência australiana aprovou tafamidis meglumina para o tratamento de ATTR-CM de tipo hereditária ou selvagem. (113)                         |

### 6.2 Diretrizes clínicas nacionais e internacionais

Com o desenvolvimento e registro do tafamidis meglumina nas agências regulatórias em com base nas evidências clínicas disponibilizadas na literatura, diretrizes clínicas foram atualizadas ou publicadas para orientar o manejo dos pacientes diagnosticados com cardiomiopatia amiloidótica associada à transtirretina. Assim, o Quadro 4 mostra as recomendações específicas para o uso do tafamidis meglumina, nos principais *guidelines* internacionais e nacionais.

**Quadro 4:** Recomendações de uso do tafamidis meglumina no tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por sociedades médicas internacionais e nacionais.

| Agência                                     | Recomendação                                                                                                                                                                                                          | Referência |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>European Society of Cardiology (ESC)</i> | Tratamento de pacientes com ATTR-CM selvagem e hereditária, classes NYHA I a III                                                                                                                                      | (75)       |
| Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)   | Tratamento de pacientes com ATTR-CM selvagem e hereditária, classes NYHA I a III, em pacientes com insuficiência cardíaca, sem disfunção renal grave, devendo-se iniciar a terapia nas fases mais precoces da doença. | (59)       |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>German Cardiac Society (DGK)</i>                                                                                            | Recomenda iniciar o tratamento com tafamidis o mais rápido possível para pacientes com ATTR-CM que atendem a todos os critérios de diagnóstico e do estudo.                                                                                                 | (114) |
| Sociedade Canadense de Cardiologia (CCS/CHFS)                                                                                  | <i>We recommend tafamidis (if available) for patients with ATTR cardiac amyloidosis and NYHA class I-III symptoms (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).</i>                                                                                       | (115) |
| Sociedade Americana de Cardiologia (AHA)                                                                                       | <i>In patients with predominantly cardiac disease resulting from ATTRv or ATTRwt, tafamidis is indicated in those with NYHA class I to III symptoms.</i>                                                                                                    | (116) |
| <i>American College of Cardiology (ACC)/ Sociedade Americana de Cardiologia (AHA)/ Heart Failure Society of America (HFSA)</i> | <i>In select patients with wild-type or variant trans-thyretin cardiac amyloidosis and NYHA class I to III heart failure symptoms, transthyretin tetramer stabilizer therapy (tafamidis) is indicated to reduce cardiovascular morbidity and mortality.</i> | (117) |

### 6.3 Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde

O tafamidis meglumina foi avaliado por algumas agências internacionais de ATS para tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, cuja síntese encontra-se no Quadro 5.

**Quadro 5:** Recomendação do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde.

| Agência           | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Referência |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| CADTH, Canadá     | Avaliado e incorporado com o objetivo de reduzir a mortalidade e hospitalizações relacionadas às doenças cardiovasculares em pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA I a III                                                                                                                                                                                                | (118)      |
| HAS, França       | Avaliado com permissão de utilização temporária para tratamento de pacientes adultos com ATTR-CM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | (44)       |
| NICE, Reino Unido | Após avaliação, apesar de reconhecer os benefícios clínicos do tafamidis meglumina, o NICE não recomendou a incorporação do medicamento para tratamento da ATTR-CM tendo, como principais argumentos, a) ausência de medida objetiva para avaliar quais pacientes seriam elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina; b) razão de custo-efetividade superior ao limiar definido pelo Reino Unido para incorporação de uma tecnologia em saúde. | (119)      |
| SMC, Escócia      | Após avaliação, apesar de reconhecer os benefícios clínicos do tafamidis meglumina, a SMC não recomendou a incorporação do medicamento para tratamento da ATTR-CM porque a relação entre os custos e os benefícios não foram favoráveis na perspectiva do sistema de saúde escocês.                                                                                                                                                                | (120)      |

CADTH: Canadian Agency for Drug and Technologies in Health; HAS: Haute Autorité de Santé; NICE: National Institute for Health and Care Excellence, SMC: Scottish Medicines Consortium

Destaca-se que, no Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou, em 2018, a incorporação de tafamidis meglumina (Vyndaquel®) para o tratamento de pacientes adultos com PAF-TTR em estágio inicial e não submetidos ao transplante hepático. (121, 122)

## 7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS

### 7.1 Objetivo

O objetivo deste modelo é avaliar a custo-efetividade do uso do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à TTR selvagem e hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

### 7.2 População-alvo

Foram considerados pacientes com idade  $\geq 60$  anos diagnosticados com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III, considerando-se a população incluída no estudo ATTR-ACT. (94) As justificativas para a escolha desta população estão apresentadas no item 5.2.1 do capítulo 3 “Evidências clínicas”.

### 7.3 Horizonte da análise

Os resultados foram apresentados no horizonte de tempo de toda a vida (*lifetime*), entendendo *lifetime*, neste contexto, como um período de 25 anos. Ressalta-se que esse horizonte de tempo pode ser considerado conservador, visto que a expectativa de vida após o diagnóstico de ATTR-CM é de, aproximadamente, 2,5 anos para pacientes, sem tratamento, com a forma hereditária da doença e de 3,5 anos para aqueles com a forma selvagem. (11)

### 7.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica<sup>15</sup>.

### 7.5 Comparadores

As terapias atualmente disponíveis para o tratamento da ATTR-CM são focadas no tratamento sintomático e, quando aplicável, no transplante cardíaco, como descrito na seção 2.7 “Tratamento atual da doença”. Assim, o presente estudo considerou, como tratamento sintomático

---

<sup>15</sup> O tafamidis meglumina está incorporado no SUS para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina, sendo adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

da doença, o acompanhamento por meio de consultas, exames laboratoriais e exames de imagens. Além disso, considerou o transplante cardíaco, visto que é empregado na prática clínica com o objetivo de controlar a principal fonte da TTR variante. Não foi incluído o transplante hepático porque ele é contraindicado para pacientes com a forma selvagem da doença, como explicado anteriormente.

## 7.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (123)

## 7.7 Desfechos considerados

Os desfechos avaliados foram:

- Anos de vida ajustados por qualidade – AVAQ (QALY - *Quality-Adjusted Life-Year*);
- Anos de vida ganho (LY – *life years*);
- Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

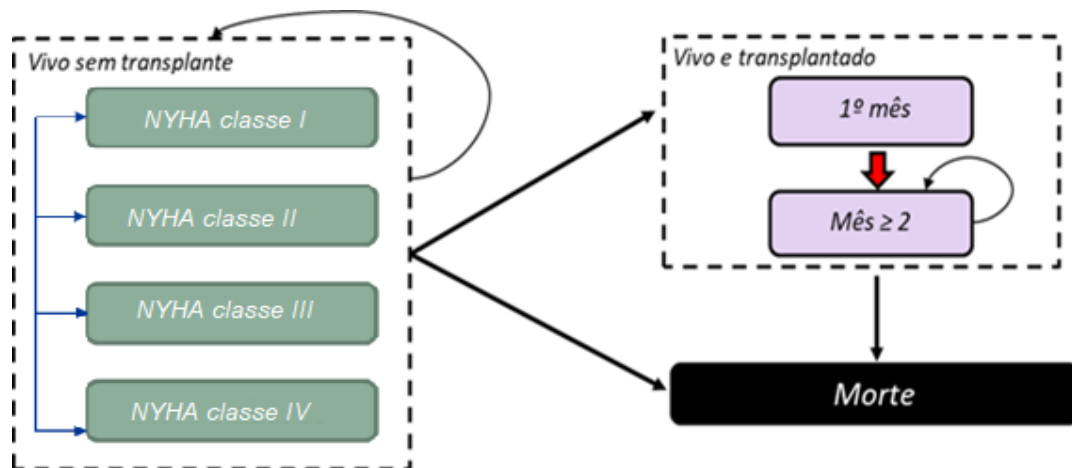
Foram considerados custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos dos medicamentos, procedimentos e exames. Não foram considerados custos indiretos relacionados à perda de produtividade por ocorrência da doença por tratar-se da perspectiva do SUS como pagador de serviços de saúde.

## 7.8 Estrutura do Modelo

Foi desenvolvido um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov, contando com múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com ATTR-CM, em tratamento com tafamidis meglumina ou tratamento sintomático.

O modelo acompanha os pacientes através de 3 possíveis estados de saúde mutuamente exclusivos: vivo sem transplante de coração, vivo e transplantado de coração ou morte. O estado “vivo sem transplante” é dividido em 4 sub estados, de acordo com os estágios da

classificação NYHA. Já o “estado vivo e transplantado de coração” é subdividido em 2 sub estados, de acordo com o tempo decorrente do transplante (primeiro mês e meses subsequentes ao transplante). É importante destacar que o modelo não considerou classificação NYHA para os pacientes que migraram para o estágio “vivo e transplantado”. O modelo adotou a utilização de ciclos e probabilidades mensais. A estrutura do modelo pode ser vista na Figura 14.



**Figura 14.** Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) selvagem e hereditária.

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. Ainda no estado inicial, o modelo foi desenhado de forma a permitir quantificar a evolução dos pacientes por meio das classes NYHA, sendo capaz de determinar a gravidade da CM de maneira apropriada, e, conseqüentemente, o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes. Já o estado em que o paciente recebe um transplante cardíaco, permite representar este evento que pode acontecer em casos graves de ATTR-CM. Em resumo, 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, conforme explicado na seção “evidências clínicas”. 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 o estado “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, (94) Esse fato tem relevância na perspectiva brasileira porque, como explicado anteriormente, os pacientes são geralmente diagnosticados nas classes NYHA II ou III. Assim, 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 NYHA I, II, III ou IV” 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). (124)
- **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 (estado absorvivo).

## 7.9 Dados de efetividade

A efetividade atribuída ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada no modelo por meio da distribuição dos pacientes por estado de saúde. Para cada um dos estados de saúde foi utilizada as estimativas de sobrevivência e incidência de hospitalizações, de acordo com o resultado do estudo ATTR-ACT. (94)

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 é determinada pela curva de sobrevida estimada no estudo ATTR-ACT. Pacientes vivos e sem transplante têm, a cada ciclo, uma probabilidade de receber um transplante cardíaco passando assim, para o estado “vivo e transplantado”, onde terá uma probabilidade de sobrevivência apropriada ao novo estado de saúde. (94)

### 7.9.1 Sobrevida

O modelo assume a mortalidade por todas as causas extraída dos dados internos do estudo ATTR-ACT, e foi estratificada de acordo com a classe NYHA. É importante salientar que no estudo pivotal, os resultados foram medidos de forma agrupada para as classes NYHA I e II. Como neste modelo, tem-se a entrada apenas de pacientes na classe NYHA II, assumiu-se que os resultados para o grupo NYHA I e II seriam replicáveis para pacientes na classe funcional II. Para o grupo NYHA III, foi utilizado o dado específico para esta classe funcional, obtida dos dados do estudo ATTR-ACT.

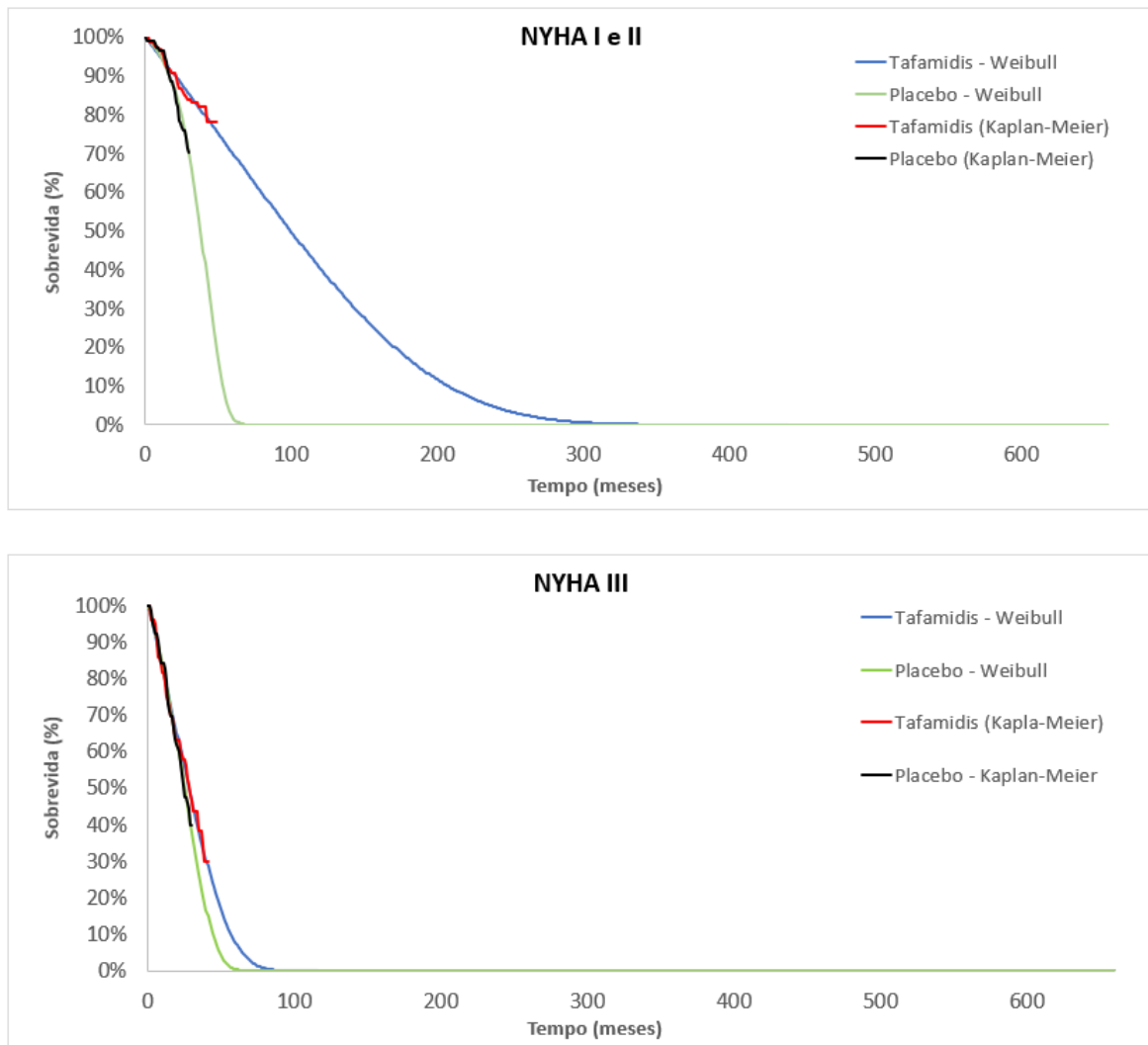
As curvas de sobrevida foram extrapoladas para um período maior (300 meses ou 25 anos – horizonte deste estudo de custo-efetividade) do que aquele de seguimento do estudo (30 meses) por meio de funções paramétricas de sobrevivência<sup>16</sup>. As curvas mais apropriadas para a modelagem foram selecionadas por meio de comparação visual com os dados do estudo e validadas por especialistas na área, de forma que, além de um bom ajuste estatístico, forneçam um comportamento clinicamente adequado. A validade deste ajuste das curvas aos modelos de sobrevida foi atestada através de scores de alta similaridade segundo critérios de seleção de modelos (*Akaike Information Criteria* – AIC e *Bayesian Information Criteria* - BIC).

De acordo com a opinião dos especialistas consultados, as curvas que melhor representariam o comportamento dos pacientes para o grupo placebo foram as de *Weibull*, *Gompertz* e *Gamma*. Desta forma, a curva *Gompertz* (azul) foi selecionada como base da análise, e, por consequência, também para a modelagem da sobrevida do grupo tratado com tafamidis meglumina. As demais curvas avaliadas na análise, que não apresentaram o melhor ajuste são apresentadas no Anexo 4. Portanto, a

---

<sup>16</sup> Sabe-se que a extrapolação dos resultados de 30 para 300 meses pode ser uma limitação, mas ocorre que não há evidência sistematizada para um tempo mais próximo do horizonte da análise.

Figura 15 apresenta as curvas de sobrevida dos pacientes com ATTR-ACT, estratificadas por classificação NYHA.



**Figura 15.** Parametrização das curvas de sobrevida de pacientes com ATTR-CM por classificação funcional NYHA, a partir dos dados obtidos do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (94) Pacientes transplantados não foram inseridos.

### 7.9.2 Pacientes vivos e sem transplante por classificação NYHA

Assim como as curvas apresentadas na seção anterior foram utilizadas para determinar o número de pacientes que transitam para o estado “morte”, os pacientes restantes, classificados como vivos, foram segmentados por outras curvas que representavam cada classificação NYHA.

Para simulação dos primeiros 30 meses (equivalente ao tempo de acompanhamento do estudo ATTR-ACT), foram utilizados os percentuais de pacientes em cada classe NYHA do estudo,

de acordo com as visitas de rotina determinadas no protocolo do estudo. Levando-se em consideração que o protocolo determinava visitas semestrais, a mesma distribuição foi usada a cada ciclo mensal dentro de um intervalo de seis meses até o fim do tempo de acompanhamento. Ou seja, a distribuição por classe NYHA no mês 1 foi mantida até o mês 5, enquanto a distribuição do mês 6 foi utilizada até o mês 11, por exemplo. Desta forma, o modelo manteve-se consistente com os achados do estudo clínico.

A partir do mês 30 a proporção de pacientes por classe NYHA pode transitar entre dois estados: o primeiro que devem transitar para o estado de “morte”, que serão removidos, e em seguida, os pacientes que transitarão entre as classes NYHA.

Sendo assim, no primeiro momento são utilizados os dados de sobrevida, apresentados na seção 7.9.1. Já para o segundo estado, foi utilizada uma matriz de transição (Tabela 12 e Tabela 13), calculada com base na dinâmica dos pacientes entre as classes NYHA nos meses 24 a 30 do estudo ATTR-ACT. É importante ressaltar que a matriz de transição permite o fluxo dos pacientes, tanto para progressão ou regressão da doença de acordo com as classes NYHA, conforme também observado no estudo clínico referido.

**Tabela 12.** Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para tafamidis meglumina.

|          | NYHA I | NYHA II | NYHA III | NYHA IV |
|----------|--------|---------|----------|---------|
| NYHA I   | 0,993  | 0,007   | 0,000    | 0,000   |
| NYHA II  | 0,006  | 0,976   | 0,017    | 0,001   |
| NYHA III | 0,000  | 0,029   | 0,971    | 0,000   |
| NYHA IV  | 0,000  | 0,000   | 0,000    | 1,000   |

NYHA: *New York Heart Association*.

**Tabela 13.** Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para placebo.

|          | NYHA I | NYHA II | NYHA III | NYHA IV |
|----------|--------|---------|----------|---------|
| NYHA I   | 0,803  | 0,167   | 0,030    | 0,000   |
| NYHA II  | 0,009  | 0,945   | 0,047    | 0,000   |
| NYHA III | 0,000  | 0,040   | 0,936    | 0,024   |
| NYHA IV  | 0,000  | 0,000   | 0,000    | 1,000   |

NYHA: *New York Heart Association*.

Como explicado anteriormente, o paciente inicia na classe NYHA II e, mensalmente avaliado, podendo regredir para a classe I, progredir para a classe III e, posteriormente, para a classe IV. Portanto, nunca progredirá da classe funcional II diretamente para a classe IV.

### 7.9.3 Pacientes vivos e transplantados

Pacientes podem transitar para o estado “vivo e transplantado” a qualquer momento da simulação de acordo com probabilidades específicas por classe NYHA. No entanto, uma vez que no país a priorização para o transplante cardíaco é definida por meio de lista de espera, assumiu-se uma probabilidade equivalente, independente da classificação funcional.

Dessa forma, a probabilidade mensal de receber um transplante cardíaco foi calculada a partir dos dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), que estimou, para o período de 2011 a 2018, uma taxa de transplante de órgão no país de 1,7 por milhão de pessoas por ano.<sup>(125)</sup> Com base nesta estimativa, a taxa de transplante mensal de órgãos é de  $1,42 \times 10^{-7}$ . (Tabela 14).

**Tabela 14.** Probabilidade mensal do recebimento de transplante cardíaco para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.

| Parâmetro                                   | Valor                                        |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Transplante de coração (por milhão) em 2018 | 1,7                                          |
| Probabilidade em meses (126)                | $1 - (1,7/10^6)(1/12) = 1,42 \times 10^{-7}$ |

### 7.9.4 Tempo médio de internação

A partir dos dados do estudo ATTR-ACT foi possível estimar o tempo médio de internação dos pacientes tratados com tafamidis meglumina e placebo, bem como a incidência de internações para ambos os grupos Tabela 15.

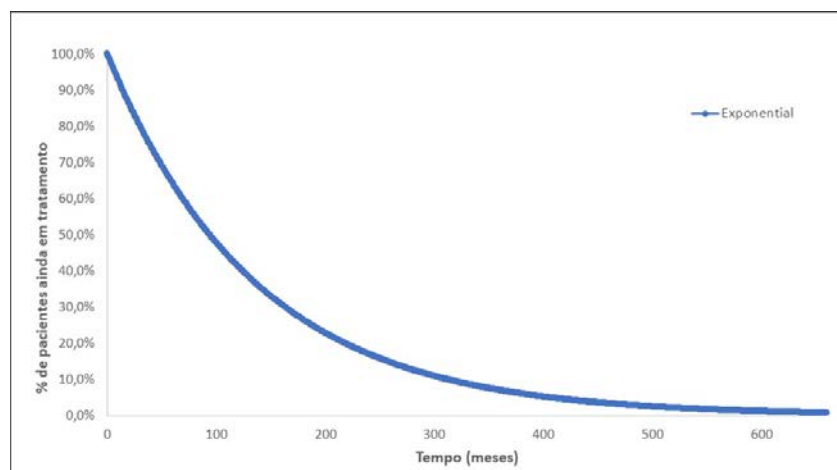
**Tabela 15.** Incidência e tempo médio de internação para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR de acordo com comparador, considerando-se os dados do ensaio clínico ATTR-ACT. (94)

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

Assim, esses dados foram utilizados para calcular o custo total com as internações entre as duas estratégias de tratamento (tafamidis meglumina e sintomático), em todo o horizonte da análise. Os resultados estão mostrados na Tabela 27.

### 7.9.5 Taxa de descontinuação do tratamento

O tempo em tratamento foi modelado conforme dados de pacientes em tratamento com tafamidis meglumina durante o estudo ATTR-ACT. (94) As curvas mais apropriadas para a modelagem foram selecionadas por meio de comparação visual com os dados do estudo e validadas por especialistas na área, de forma que, além de um bom ajuste estatístico, forneçam um comportamento clinicamente adequado. Para isso, adotou-se a função exponencial (Figura 16).



**Figura 16.** Parametrização da curva de tempo em tratamento com o tafamidis meglumina (função exponencial).

### 7.9.6 Incidência de eventos adversos

O modelo incluiu, como EAs, as incidências de infecção do trato urinário e diarreia, considerando que esses foram os eventos adversos de interesse clínico observados no estudo ATTR-ACT. (94) A Tabela 16 apresenta a incidência dos eventos por tipo de tratamento.

**Tabela 16.** Incidência mensal de eventos adversos de acordo com os dados do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (94)

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

### 7.9.7 Dados de utilidade

Para determinar os ganhos em QALY, o modelo utilizou dados de utilidade relacionados ao estadiamento da doença e de pacientes transplantados. Os dados de utilidade são provenientes

do estudo ATTR-ACT, (94) a partir da ferramenta EuroQol (instrumento para medida de qualidade de vida reportada pelos pacientes) em cinco dimensões (EQ-5D). Os dados de utilidade usados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 17.

**Tabela 17.** Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da cardiomiopatia amiloide associada à TTR.

| Classificação                | Utility |
|------------------------------|---------|
| NYHA I (94)                  | 0,845   |
| NYHA II (94)                 | 0,785   |
| NYHA III (94)                | 0,606   |
| NYHA IV (94)                 | 0,389   |
| Paciente transplantado (127) | 0,76    |

NYHA: *New York Heart Association*.

### 7.10 Dados de custo

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição do tafamidis meglumina 20mg, acompanhamento do paciente, custo do manejo dos EAs, custo da hospitalização, custo do transplante cardíaco, custo do monitoramento de rotina e custo de fim da vida. Esses dados foram sistematizados da seguinte maneira, cujos detalhes estão mostrados na sequência:

- a) *Custo do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina:* Considerou-se o modelo de preço reduzido proposto pelo fabricante para o tafamidis meglumina 20mg.
- b) *Custo do monitoramento dos eventos adversos:* Calculado por meio de macrocusteio, a partir das frequências de EA encontradas na literatura científica e valores unitários definidos na Tabela de Procedimentos do SUS.
- c) *Custo do transplante cardíaco:* Calculado por meio de macrocusteio, a partir da probabilidade de ocorrência do procedimento e valores definidos na Tabela de Procedimentos do SUS.
- d) *Custo do monitoramento de rotina:* Calculado por macrocusteio, para cada uma das classes NYHA, e considerando os valores unitários definidos na Tabela de Procedimentos do SUS.
- e) *Custo de fim de vida:* Calculado o custo médio, em 2021, a partir do procedimento 03.03.13.002-4 (atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares).

### **7.10.1 Preço para incorporação (ampliação de uso) do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina selvagem e hereditária**

Classicamente, os modelos econômicos apresentados à Conitec têm considerado um preço fixo do medicamento durante todo o horizonte temporal da análise (cinco anos no caso do impacto orçamentário). 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. **Como pode ser visto a seguir, 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).**

Isso significa dizer que, 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 na sequência. **Importante ressaltar 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<sup>17</sup>.**

Embora inovadora, 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.

**Além de contribuir para viabilizar o acesso dos pacientes ao tratamento com tafamidis meglumina, a empresa entende que este modelo de preço contribuirá para reduzir o impacto orçamentário incremental do Ministério da Saúde. Importante destacar que o resultado do impacto orçamentário foi uma das objeções realizadas pelo plenário da Conitec para não**

---

<sup>17</sup> No primeiro pedido de incorporação realizado em agosto de 2020, a empresa propôs um preço, cujo custo de tratamento mensal por paciente correspondia ao preço de 3 cápsulas por dia (a posologia é de quatro cápsulas por dia). Aquela proposta não tem mais validade, especialmente, porque o desconto aqui proposto é superior e aquele processo foi encerrado administrativamente pelo Ministério da Saúde.

recomendar a incorporação do medicamento, (1) na primeira submissão realizada pela empresa em agosto de 2020, bem como a RCEI/QALY.

#### A. Preço Fábrica definido pela CMED

A título de referência, a Tabela 18 mostra os preços aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), por apresentação e unitário (cápsula), considerando-se a informação oficial publicada em abril de 2022. Já a Tabela 19 mostra o preço praticado pelo Ministério da Saúde em sua última aquisição, por meio do contrato nº 251, de 2 de dezembro de 2021. Isso é importante para a comparação entre o preço registrado no país, o preço atualmente praticado pelo Ministério da Saúde e a proposta apresentada pela empresa.

**Tabela 18.** Preço do tafamidis meglumina 20mg aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando a informação pública de abril de 2022.

| Apresentação*             | Preço da apresentação (sem imposto) |               | Preço unitário (sem imposto) |            |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------|------------------------------|------------|
|                           | Preço Fábrica                       | PMVG**        | Preço Fábrica                | PMVG**     |
| Tafamidis meglumina 20 mg | R\$ 79.650,63                       | R\$ 62.501,85 | R\$ 663,76                   | R\$ 520,85 |

\* Caixa contendo 120 cápsulas

\*\* PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o Preço Fábrica sem imposto

**Tabela 19.** Preço do tafamidis meglumina 20mg praticado pelo Ministério da Saúde por meio do contrato nº 251, de 2021 (última aquisição realizada pelo governo)

| Apresentação*             | Preço da apresentação (sem imposto) | Preço unitário (sem imposto)** |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Tafamidis meglumina 20 mg | R\$ 56.363,83                       | R\$ 469,47                     |

\* Preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde (embalagem contendo 30 cápsulas), sendo esse preço usado para a definição do preço da embalagem contendo 120 cápsulas

\*\* Preço praticado pelo Ministério da Saúde por meio de importação direta no âmbito do Contrato 251/2021 foi de USD 89,704 que, quando convertido para reais a cotação de USD 1 dólar para R\$ 5,2336 (cotação definida no referido contrato), resulta no preço unitário de R\$ 469,47.

É fundamental deixar claro que todos 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.**



## **B. Preço proposto pelo fabricante para incorporação do tafamidis meglumina**

O modelo aqui proposto 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 20 e Tabela 21.

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 as seguintes considerações sobre tal proposta:

- a) 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 (Tabela 20);
- b) No período compreendido entre o segundo e o quinto ano da incorporação, a empresa propôs um desconto adicional, sempre sobre o ano anterior (Tabela 20);
- c) As análises econômicas foram realizadas com esses preços decrescentes, considerando o prazo de 5 (cinco) anos.
- d) 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.
- e) No modelo de impacto orçamentário, usou-se o preço correspondente a cada ano, conforme descrito no capítulo seguinte deste documento, para o horizonte de cinco anos.
- f) 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 22. No quinto ano, essa redução anual no custo de tratamento por paciente pode chegar, a R\$ 409,5 mil reais.
- g) Na hipótese de uma redução anual de 5% ao ano, durante o período de cinco anos, a partir do preço atual praticado pelo MS, a redução média no custo de tratamento por paciente ano, comparando-se com essa proposta de preço para incorporação, é de R\$ 296,8 mil (Tabela 23).

Assim, com base neste modelo, a Tabela 22 e Tabela 23 mostram que os custos mensal e anual do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina selvagem ou hereditária com tafamidis meglumina são reduzidos ao longo de cinco anos.

**Tabela 20.** Proposta de preço para o tafamidis meglumina 20mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos, no período de cinco anos e comparação com o preço praticado pelo Ministério da Saúde em sua última aquisição.

| Medicamento              | Preço unitário praticado pelo MS* | Ano** | Preço unitário proposto pela empresa | Desconto preço proposto(%) em relação ao... |                                |
|--------------------------|-----------------------------------|-------|--------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
|                          |                                   |       |                                      | Preço do Ministério da Saúde                | Preço da proposta ano anterior |
| Tafamidis meglumina 20mg | R\$ 469,47                        | 1     | R\$ 252,35                           | 46%                                         | -                              |
|                          |                                   | 2     | R\$ 235,52                           | 50%                                         | 6,7%                           |
|                          |                                   | 3     | R\$ 218,70                           | 53%                                         | 7,1%                           |
|                          |                                   | 4     | R\$ 201,88                           | 57%                                         | 7,7%                           |
|                          |                                   | 5     | R\$ 185,05                           | 61%                                         | 8,3%                           |
| Média                    |                                   |       | R\$ 218,70                           | 53%                                         | -                              |

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

\*\* Considerando o período de 12 meses completos

**Tabela 21.** 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.

| Preço proposto pela empresa (sem imposto) |                                         |       |                   |                                        |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|-------------------|----------------------------------------|
| Medicamento*                              | Posologia                               | Ano** | Preço unitário*** | Custo tratamento mensal*, por paciente |
| Tafamidis meglumina 20mg                  | 4 cápsulas por dia, tratamento contínuo | 1     | R\$ 252,35        | R\$ 30.281,44                          |
|                                           |                                         | 2     | R\$ 235,52        | R\$ 28.262,68                          |
|                                           |                                         | 3     | R\$ 218,70        | R\$ 26.243,92                          |
|                                           |                                         | 4     | R\$ 201,88        | R\$ 24.225,15                          |
|                                           |                                         | 5     | R\$ 185,05        | R\$ 22.206,39                          |
| Média                                     |                                         |       | R\$ 218,70        | R\$ 26.243,92                          |

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

\*\* Considerando o período de 12 meses completos

**Tabela 22.** 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 proposto para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg no SUS, 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 20mg | 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%                                    |
| <b>Média</b>             |       | <b>R\$ 56.336,40</b>                             | <b>R\$ 676.036,80</b> | <b>R\$ 26.243,92</b>                               | <b>R\$ 314.926,99</b> | <b>53%</b>                             |

**Tabela 23.** 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 para o ano 1 e uma redução de 10% ano a ano até o quinto ano, e a proposta para a incorporação do tafamidis meglumina 20mg no SUS, 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 20mg | 1     | R\$ 56.336,40                                    | R\$ 676.036,80        | R\$ 30.281,44                                      | R\$ 363.377,28        | -46%                                   |
|                          | 2     | R\$ 53.519,58                                    | R\$ 642.234,96        | R\$ 28.262,68                                      | R\$ 339.152,16        | -47%                                   |
|                          | 3     | R\$ 50.843,60                                    | R\$ 610.123,21        | R\$ 26.243,92                                      | R\$ 314.927,04        | -48%                                   |
|                          | 4     | R\$ 48.301,42                                    | R\$ 579.617,05        | R\$ 24.225,15                                      | R\$ 290.701,80        | -50%                                   |
|                          | 5     | R\$ 45.886,35                                    | R\$ 550.636,20        | R\$ 22.206,39                                      | R\$ 266.476,68        | -52%                                   |
| <b>Média</b>             |       | <b>R\$ 50.977,47</b>                             | <b>R\$ 611.729,64</b> | <b>R\$ 26.243,92</b>                               | <b>R\$ 314.927,00</b> | <b>-49%</b>                            |

### C. Viabilidade do modelo de preço proposto pelo fabricante

Considerando o atual modelo de financiamento da Política de Assistência Farmacêutica do SUS, no entendimento da empresa, o modelo econômico-financeiro que ora se propõe deve ser considerado por este I. Ministério da Saúde, nos termos dos artigos 19-O e 19-Q da Lei nº 8.080/1990 e do artigo 18, II do Decreto nº 7.646/2011, pelas seguintes razões:

- a) A recomendação pelo Plenário da Conitec e a consequente ampliação de indicação terapêutica por meio de portaria editada pela SCTIE/MS deve levar em consideração a avaliação econômica e a custo-efetividade proporcionada pela incorporação do produto ao SUS, nos termos da legislação aplicável, e, pode, portanto, apoiar-se nas condições apresentadas neste modelo de redução anual do preço do medicamento,

que visa a garantir a incorporação com o menor impacto possível no orçamento público;

- b) Tal como mostra a experiência deste I. Ministério da Saúde em processos anteriores de incorporação, o Relatório de Recomendação da Conitec e a Portaria de incorporação da SCTIE são instrumentos legalmente hábeis a impor condições para a incorporação de medicamentos, podendo condicionar a incorporação do tafamidis meglumina à observância do modelo econômico-financeiro previsto nesta proposta.
- c) Este modelo permitirá maior planejamento do Ministério da Saúde em relação a alocação de recursos, visto que já há garantias por parte da empresa, dos descontos a serem praticados aos anos seguintes da incorporação.
- d) Esse modelo certamente implicará na redução do impacto orçamentário incremental, caso o preço fosse mantido fixo ao longo do horizonte de análise, como tem ocorrido sistematicamente.

### 7.10.2 Custo do manejo dos eventos adversos

Os custos do manejo dos eventos foram definidos com base em um macrocusteio levando em consideração o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP. Os custos por evento podem ser observados na Tabela 24 e detalhados no Anexo 5.

**Tabela 24.** Resumo dos custos do manejo dos eventos adversos em pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR, definido por meio de macrocusteio.

| Evento                     | Custo por evento |
|----------------------------|------------------|
| Diarreia                   | R\$ 20,84        |
| Infecção do trato urinário | R\$ 50,41        |

### 7.10.3 Custos relacionados ao transplante de coração

Os custos relacionados ao transplante de coração (procedimento de transplante, acompanhamento no 1º mês e acompanhamento nos meses subsequentes) foram definidos com base em um macrocusteio que utilizou como padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e valores de reembolso da Tabela SIGTAP. A Tabela 25 apresenta os custos relacionados ao transplante de coração, sendo que o detalhamento está mostrado no Anexo 5.

**Tabela 25.** Custos relacionados ao transplante cardíaco no Sistema Único de Saúde.

| Descrição                | Custo por evento |
|--------------------------|------------------|
| Transplante de coração   | R\$ 64.584,74    |
| Acompanhamento – 1º mês  | R\$ 1.922,14     |
| Acompanhamento – mês ≥ 2 | R\$ 1.922,14     |

#### 7.10.4 Custos do acompanhamento de rotina

Os custos relacionados ao acompanhamento de rotina foram definidos com base em macrocusteio, tendo o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e custeado por meio dos valores de reembolso da Tabela SIGTAP. Esses custos foram definidos por classe NYHA, independentemente do tratamento administrado ao paciente. A Tabela 26 apresenta os custos relacionados ao acompanhamento, sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 5.

**Tabela 26.** Custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.

| Classe   | Custo mensal |
|----------|--------------|
| NYHA I   | R\$ 26,13    |
| NYHA II  | R\$ 26,13    |
| NYHA III | R\$ 78,40    |
| NYHA IV  | R\$ 78,40    |

NYHA: *New York Heart Association*.

#### 7.10.5 Custo de fim de vida

O custo de fim da vida foi estimado a partir do valor médio de R\$ 8.186,01 para o ano de 2021 do procedimento “03.03.13.002-4 – Atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares” obtidos a partir da produção registrada na Tabela do Sistema Informações em Saúde (TABNET) do SUS. Esse custo foi aplicado para todos os pacientes que morrem, ou seja, que transitam para o estado “morte” de acordo com a probabilidade definida previamente.

### 7.11 Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade univariada foram realizadas para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior. Importante destacar que foi considerada uma variação de +/-20% para todas as variáveis incluídas na análise, exceto para os dados de *utility*. Neste caso específico, a *utility* foi variada 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. (128, 129)

## 7.12 Análise de sensibilidade probabilística

Levando-se em consideração as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística dos resultados para avaliar o impacto da variação simultânea de alguns parâmetros nos resultados. Para isso foi atribuída a distribuição de probabilidade gama para custos e beta para os demais parâmetros, calculada com 1.000 iterações de Monte de Carlo.

## 7.13 Resultados

### 7.13.1 Determinístico

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI (definida como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ e AVG). Conforme mostrado na Tabela 27 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 27.** Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) no horizonte de tempo toda a vida (*lifetime*), por paciente na perspectiva do SUS.

|                                | Tafamidis meglumina | Tratamento sintomático | Incremental          |
|--------------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
| <b>Custo total</b>             | R\$1.220.718,42     | R\$11.668,41           | R\$1.209.050,01      |
| <b>Medicamentos</b>            | R\$1.207.621,08     | R\$0,00                | R\$1.207.621,08      |
| <b>Transplante</b>             | R\$2,23             | R\$1,03                | R\$1,21              |
| <b>Hospitalização</b>          | R\$4.450,08         | R\$3.069,82            | R\$1.380,26          |
| <b>Eventos adversos</b>        | R\$12,29            | R\$13,96               | -R\$1,67             |
| <b>Acompanhamento</b>          | R\$2.805,53         | R\$1.442,52            | R\$1.363,01          |
| <b>AVAQ</b>                    | 4,37                | 1,82                   | 2,55                 |
| <b>AVG</b>                     | 5,86                | 2,59                   | 3,28                 |
| <b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b> |                     |                        | <b>R\$473.457,61</b> |
| <b>RCEI (R\$ / AVG)</b>        |                     |                        | <b>R\$369.124,83</b> |

CV: cardiovascular; 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

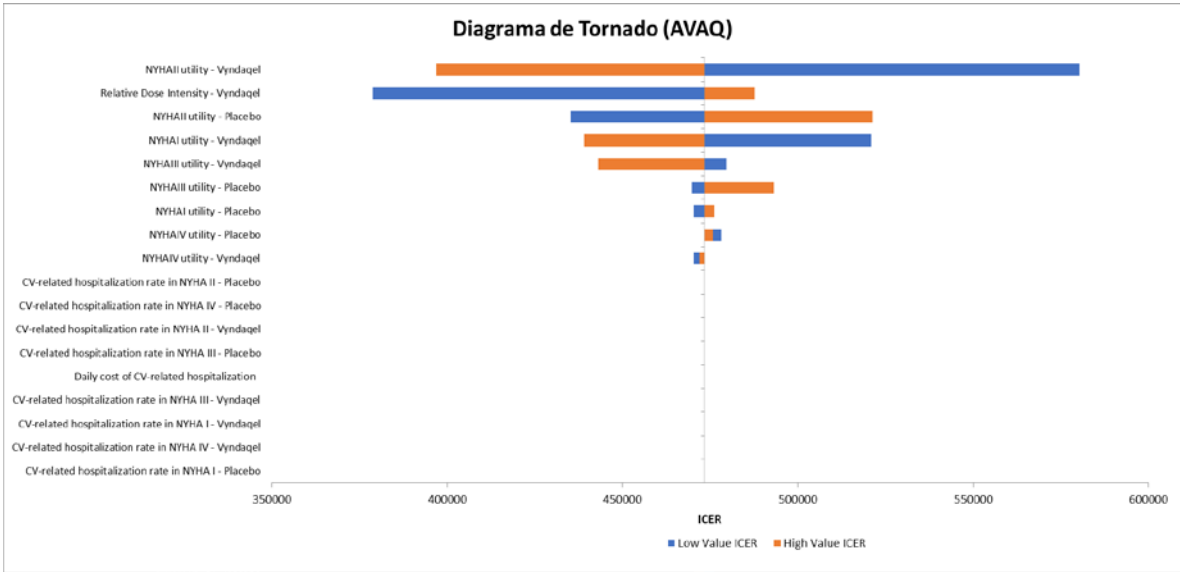
### 7.13.2 Resultado da análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística e seus respectivos intervalos de variação estão apresentados na Tabela 28. O diagrama de tornado da Figura 17 apresenta os resultados da análise considerando o desfecho AVAQ.

**Tabela 28.** Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.

| Parâmetros                                                           | Base   | Limite inferior | Limite superior |
|----------------------------------------------------------------------|--------|-----------------|-----------------|
| <b>Custo da diária de hospitalização por causas cardiovasculares</b> | 124,25 | 99,40           | 149,09          |
| <b>Taxa de hospitalização CV – NYHA II - Placebo</b>                 | 5,74%  | 4,59%           | 6,89%           |
| <b>Taxa de hospitalização CV – NYHA III - Placebo</b>                | 5,74%  | 4,59%           | 6,89%           |
| <b>Taxa de hospitalização CV – NYHA IV - Placebo</b>                 | 5,74%  | 4,59%           | 6,89%           |
| <b>Taxa de hospitalização CV – NYHA II – Tafamidis meglumina</b>     | 2,78%  | 2,22%           | 3,33%           |
| <b>Taxa de hospitalização CV – NYHA III – Tafamidis meglumina</b>    | 2,78%  | 2,22%           | 3,33%           |
| <b>Taxa de hospitalização CV – NYHA IV – Tafamidis meglumina</b>     | 2,78%  | 2,22%           | 3,33%           |
| <b>Taxa de desconto – custos</b>                                     | 5,00%  | 4,00%           | 6,00%           |
| <b>Taxa de desconto – efetividade</b>                                | 5,00%  | 4,00%           | 6,00%           |
| <b>Utility NYHA I</b>                                                | 0,810  | 0,648           | 0,972           |
| <b>Utility NYHA II</b>                                               | 0,794  | 0,635           | 0,952           |
| <b>Utility NYHA III</b>                                              | 0,729  | 0,583           | 0,874           |
| <b>Utility NYHA IV</b>                                               | 0,682  | 0,546           | 0,818           |

CV: cardiovascular; NYHA: New York Heart Association.

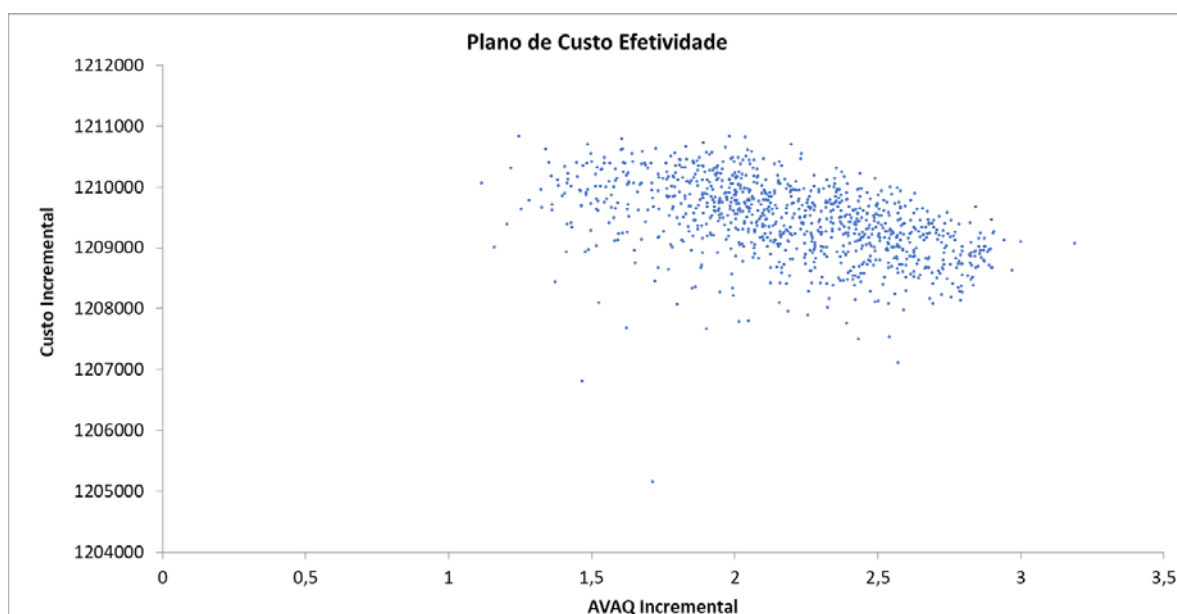


**Figura 17.** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustado por qualidade).

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da avaliação econômica foram os valores de *utility* de acordo com a classificação NYHA do paciente. No entanto, nenhum desses parâmetros foi capaz de alterar de maneira significativa os resultados da análise.

### 7.13.3 Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados estão apresentados no plano de custo-efetividade incremental da Figura 18. De acordo com os resultados da análise de sensibilidade probabilística, 100% das iterações permaneceram no quadrante I (maior custo e maior efetividade).



**Figura 18.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade).

## 7.14 Considerações sobre o modelo de custo-utilidade

A eficácia clínica e a segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes NYHA II e III foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura, apresentada e discutida na seção “Evidência científica”. A principal evidência é oriunda de um ensaio clínico fase III randomizado e duplo cego que mostrou que pacientes tratados com tafamidis meglumina apresentaram uma redução de mortalidade por todas as causas de 30% (HR: 0,70 (IC95% 0,51 a 0,96)



e redução de hospitalização por causas cardiovasculares de 32% (HR: 0,68; IC95% 0,56 a 0,81) em relação ao placebo, para um tempo médio de acompanhamento de 30 meses. (94) A avaliação por até 72 meses de seguimento, dos pacientes tratados com tafamidis 61mg e que foram acompanhados no estudo clínico original, mostrou uma redução da mortalidade por todas as causas ainda mais significativa, sendo de 44% para pacientes na classe funcional NYHA I e II (HR: 0,38 a 0,82) e de 35% para NYHA III (HR 0,65; IC95% 0,41–1,01). (95) Conforme explicado na seção sobre as evidências clínicas, tafamidis 61mg corresponde a 80mg de tafamidis meglumina. Tafamidis 61mg e tafamidis meglumina 80mg não são intercambiáveis entre si por miligrama.

Quando os dados de efetividade e custos do tafamidis meglumina foram comparados com o tratamento padrão da doença, por meio de uma avaliação de custo-efetividade, tendo AVG e AVAQ como desfechos, pôde-se perceber que tafamidis meglumina proporciona ganhos significativos em termos de efetividade (AVG = 3,28 e AVAQ = 2,55) com custos incrementais, sendo que a RCEI por AVAQ é de aproximadamente R\$ 473,5 mil.

É importante salientar que, conforme mostrado pela curva de sobrevida, ao proporcionar ganhos clínicos, o paciente ficará mais tempo em tratamento com tafamidis meglumina em relação aos pacientes sob monitoramento e tratamento paliativo, apenas. Portanto, o modelo expressa os ganhos em efetividade e estima os custos incrementais ao longo do horizonte de tempo. O modelo de preço apresentado para a incorporação do tafamidis meglumina é o fator que justifica a menor RCEI/AVAQ e RCEI/AVG em relação ao modelo apresentado pela empresa em agosto de 2020, cuja decisão naquele momento, foi pela não incorporação (ampliação de uso) do medicamento no SUS.

É importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que as mesmas devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Neste caso específico, uma limitação identificada no modelo aqui descrito é a utilização dos dados de eficácia para os pacientes que iniciam o modelo no estágio II porque, de acordo com o resultado do estudo clínico pivotal, (94) esses dados foram agregados para pacientes nos estágios I e II. Conforme mostrado na análise de sensibilidade determinística, a variável que mais pode impactar o resultado do modelo é a *utility*. Essa variável é relevante nos modelos de custo-utilidade, mas como não há dados validados no país, o modelo considerou os dados da literatura internacional, provenientes justamente da avaliação de qualidade de vida do estudo clínico pivotal.

## 8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados; porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise de impacto orçamentário, na perspectiva do Ministério da Saúde<sup>18</sup>, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do tafamidis meglumina no tratamento da ATTR-CM nas classes NYHA II ou III em pessoas acima de 60 anos de idade e com as formas selvagem ou hereditária da doença.

### 8.1 População elegível

Não existem dados precisos sobre a prevalência da ATTR-CM no mundo e nem no Brasil, conforme explicado na seção 2.4 “Epidemiologia”. Por isso, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada pelo método epidemiológico, empregando-se dados da literatura a partir da estimativa populacional. Os critérios estão descritos abaixo:

- a) *Estimativa do número de pessoas acima de 60 anos com insuficiência cardíaca (IC):* A partir da estimativa da população acima de 60 anos para o período de cinco anos, de acordo com o IBGE, (61) projetou-se o número de pessoas com Insuficiência Cardíaca no Brasil, aplicando-se uma prevalência de 1,17% no ano 1. (130) Para o período restante de quatro anos, considerou-se um aumento de 2,12% na prevalência, ano a ano. (131) Sobre esta população, aplicou-se a taxa de 60% de diagnóstico dos pacientes no sistema de saúde brasileiro. Cumpre ressaltar que, dada a conhecida falta de informações precisas nesta área, decidiu-se usar os mesmos critérios adotados na análise da incorporação do medicamento sacubitril/valsartana, cuja análise crítica foi realizada por meio do relatório da Conitec de agosto de 2019. (132) Os resultados desta projeção estão apresentados na Tabela 29.

---

<sup>18</sup> Considerando-se que o financiamento do tafamidis meglumina é de responsabilidade federal, visto que já está incorporado no SUS no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com aquisição centralizada.

**Tabela 29.** Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2022 a 2026.

| Parâmetros <sup>a</sup>                      | 2023           | 2024           | 2025           | 2026           | 2027           |
|----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>População &gt; 60 anos</b>                | 31.693.761     | 32.936.597     | 34.185.085     | 35.427.289     | 36.663.810     |
| <b>Prevalência IC (%)</b>                    | 1,17%          | 1,20%          | 1,22%          | 1,25%          | 1,28%          |
| <b>Pacientes com IC</b>                      | 372.205        | 395.001        | 418.665        | 443.077        | 468.263        |
| <b>Pacientes diagnosticados com IC (60%)</b> | <b>223.323</b> | <b>237.001</b> | <b>251.199</b> | <b>265.846</b> | <b>280.958</b> |

<sup>a</sup> Para estas variáveis, foram empregados os critérios descritos no item “a” acima. IC: Insuficiência cardíaca

- b) Para definir o número total de pacientes com ATTR-CM elegíveis ao tratamento dessa coorte, foram utilizadas as seguintes taxas: Percentual de pacientes com fator de ejeção preservada (43,10%), (133) seguido do percentual de pacientes que apresenta depósitos amiloides (13%), (134) e, finalmente, o percentual de pacientes em classe NYHA II (58,0%) e NYHA III (20,9%). (135)

A partir desses dados, determinou-se a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no SUS, cujos dados estão apresentados na Tabela 30.

**Tabela 30.** Estimativa da população com cardiomiopatia mieloide associada à transtirretina elegível ao tratamento com tafamidis meglumina.

| Parâmetros <sup>a</sup>                        | Percentual | 2023           | 2024           | 2025           | 2026           | 2027           |
|------------------------------------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Pacientes com IC acima de 60 anos</b>       |            | <b>223.323</b> | <b>237.001</b> | <b>251.199</b> | <b>265.846</b> | <b>280.958</b> |
| <b>Pacientes com IC e ICFEP</b>                | 43,10%     | 96.252         | 102.147        | 108.267        | 114.580        | 121.093        |
| <b>Pacientes com IC-ATTR (134)</b>             | 13%        | 12.513         | 13.279         | 14.075         | 14.895         | 15.742         |
| <b>Pacientes em classe NYHA II e III (135)</b> | 78,9%      | <b>9.873</b>   | <b>10.477</b>  | <b>11.105</b>  | <b>11.752</b>  | <b>12.420</b>  |

<sup>a</sup> Para estas variáveis, foram empregados os critérios descritos no item “b” acima. ICFEP: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Além desses fatores, as seguintes variáveis foram aplicadas no resultado da Tabela 30 para definir, na prática do SUS, aqueles pacientes que serão tratados com tafamidis meglumina:

- e) Por se tratar de uma doença grave para pacientes normalmente acima de 60 anos de idade, foi inserido no modelo de impacto orçamentário, um percentual de perda de seguimento por morte, considerando-se a mortalidade por todas as causas nesta população. Para isso, foi usada a taxa de óbito no grupo tratado

com tafamidis meglumina (29,5%), a partir dos dados do estudo ATTR-ACT. (94)

Importante observar que os pacientes tratados com placebo apresentaram uma taxa de óbito muito maior (42,9%) do que aqueles tratados com tafamidis meglumina.

- f) Foram considerados que, dos pacientes elegíveis, 76% seriam diagnosticados com a ATTR-CM selvagem e 24% com a forma hereditária. (94)
- g) Como ocorre em outras áreas no campo das situações raras, para o diagnóstico da ATTR-CM, considera-se que serão necessários médicos devidamente treinados, com experiência específica nesta área, bem como estruturação de Centros de Referência para manejo da doença. Por esse motivo, estima-se que, dentre a população elegível, apenas parte será efetivamente diagnosticada no sistema de saúde. E, dessas, estimou-se um percentual de diagnóstico diferente para cada forma da doença, ou seja, selvagem e hereditária (ver Tabela 31). 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.

Com base nesses dados, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no SUS, no período de cinco anos, está estimada na Tabela 31.

**Tabela 31.** População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos

| Parâmetros                                                        | 2023       | 2024       | 2025       | 2026        | 2027         |
|-------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|
| <b>Pacientes em classe NYHA II e III (135)</b>                    | 9.873      | 10.477     | 11.105     | 11.752      | 12.420       |
| <b>Mortalidade &gt; 60 anos por todas as causas (136)</b>         | 6.960      | 7.386      | 7.829      | 8.285       | 8.756        |
| <b>Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%)<sup>a</sup></b> | 5%         | 10%        | 15%        | 20%         | 25%          |
| <b>Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%)<sup>a</sup></b>    | 1%         | 3%         | 5%         | 10%         | 15%          |
| <b>Pacientes elegíveis</b>                                        | <b>136</b> | <b>346</b> | <b>579</b> | <b>1027</b> | <b>1.524</b> |

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

## 8.2 Intervenção

Tafamidis meglumina 80mg, ou seja, quatro cápsulas de 20mg por dia.

### 8.3 Horizonte de tempo

O impacto orçamentário foi calculado no período de cinco anos.

### 8.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a Ministério da Saúde, visto ser o responsável pelo financiamento do tafamidis meglumina já incorporado no SUS para o tratamento da PAF-TTR por meio de compra centralizada no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

### 8.5 Acesso ao tratamento com tafamidis meglumina

Considerando as características da doença e por se tratar de medicamento de alto custo, 100% dos pacientes buscariam acesso ao medicamento no SUS. Ocorre que, a partir da experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS, estima-se que parte dos pacientes potencialmente elegíveis terão, efetivamente, acesso ao tratamento.

#### 8.5.1 Cenário referência

O impacto orçamentário foi estimado, adotando-se um percentual de acesso ao tafamidis meglumina de 40% no primeiro ano, atingindo 80% no quinto ano da incorporação. A Tabela 32 mostra o número de pessoas a serem tratadas anualmente.

**Tabela 32.** Pacientes a serem tratados com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.

| <b>Parâmetros – cenário referência</b>  | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> | <b>2026</b> | <b>2027</b>  |
|-----------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Pacientes elegíveis</b>              | <b>136</b>  | <b>346</b>  | <b>579</b>  | <b>1027</b> | <b>1.524</b> |
| <b>Acesso ao tratamento</b>             | 40%         | 50%         | 60%         | 70%         | 80%          |
| <b>Pacientes tratados, efetivamente</b> | <b>55</b>   | <b>173</b>  | <b>348</b>  | <b>719</b>  | <b>1.219</b> |

### 8.6 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com tafamidis meglumina no tratamento da ATTR-CM. Conforme apresentado na seção 7.10.1, a empresa 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.

Como informado no item 2.6 “Diagnóstico”, todas as tecnologias para o diagnóstico da ATTR-CM estão incorporadas no SUS; portanto, os seus custos não foram incluídos no modelo. Da mesma forma, não foi incluída a economia de recursos pela redução da hospitalização com a intervenção.

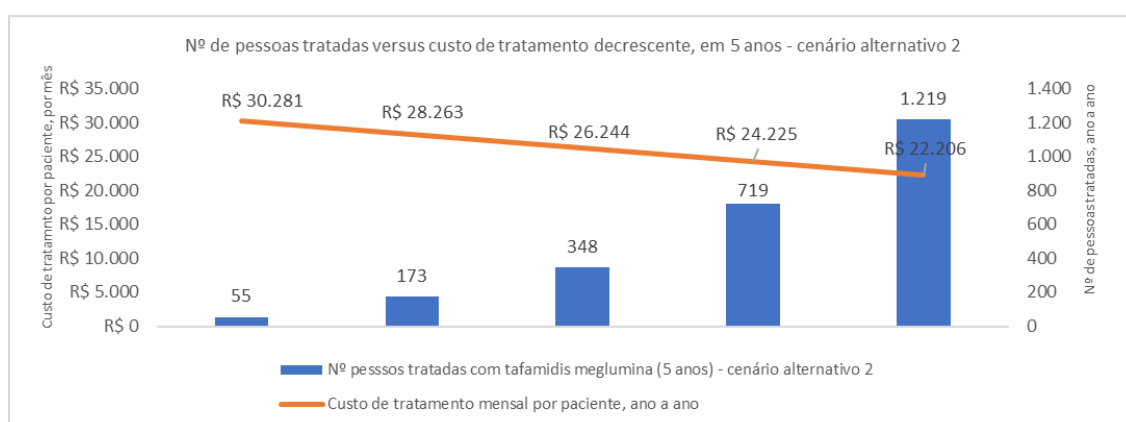
## 8.7 Análise de sensibilidade determinística

A robustez do modelo foi avaliada por uma análise de sensibilidade univariada para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior. Importante destacar que foi considerada uma variação arbitrária de +/-20% para todas as variáveis incluídas, conforme mostrado na Tabela 34.

## 8.8 Resultado do impacto orçamentário

### 8.8.1 Cenário referência

A Figura 19 mostra a estimativa do número de pacientes diagnosticados com Cardiomiopatia Amiloide associada à transtirretina, classes NYHA II e III, acima de 60 anos, efetivamente tratados com tafamidis meglumina e o preço proposto para cada ano, no cenário referência.



**Figura 19.** Representação da estimativa de pacientes a serem tratados com tafamidis meglumina e o custo mensal por paciente, ano a ano, considerando o modelo de preço reduzido, no cenário alternativo 2 de impacto orçamentário.

Considerando todos os pressupostos apresentados anteriormente, a Tabela 33 mostra o impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina no SUS para tratamento da ATTR-CM selvagem e hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos, no cenário referência. Em síntese, estima-se um impacto orçamentário de R\$ 721,7 milhões em cinco anos.

**Tabela 33.** Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes com ATTR-CM, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$). Cenário alternativo 2

| Ano da incorporação | 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        |
| <b>TOTAL</b>        | <b>2.513</b>    | <b>R\$721.787.667,91</b> |

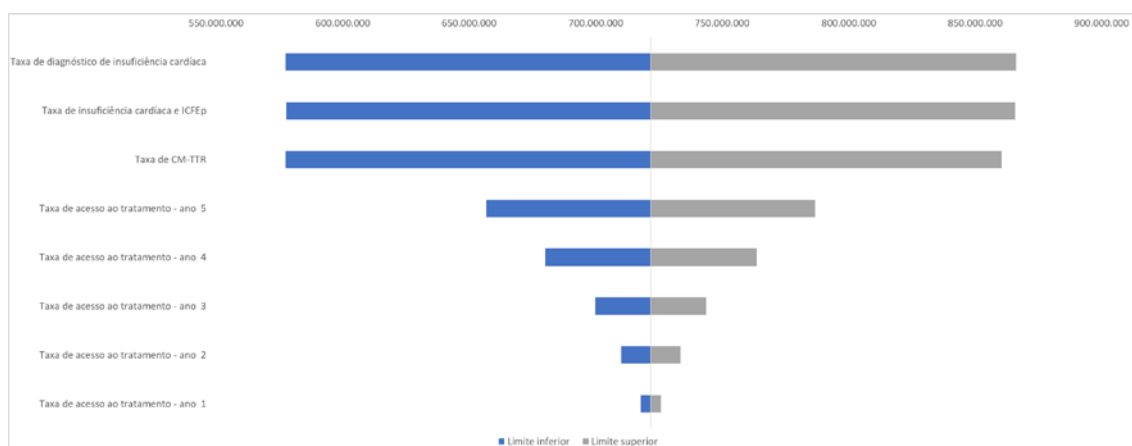
Cumprir informar que, como o tafamidis meglumina 20mg já está incorporado para o tratamento da PAF-TTR, estimou-se o impacto positivo sobre o orçamento do Ministério da Saúde para a garantia do tratamento desses pacientes e a sua influência no resultado desse impacto orçamentário. A metodologia e resultados estão apresentados na seção 8.9 “Custos evitados para o SUS com o tratamento da PAF-TTR”.

A Tabela 34 mostra os parâmetros da análise de sensibilidade e Figura 20 mostra o diagrama de tornado para o cenário referência. Os parâmetros que mais influenciam no resultado do impacto orçamentário são as taxas de diagnóstico da insuficiência cardíaca, da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e taxa de ATTR-CM. Como essas taxas foram obtidas da literatura, ou seja, não dependem da organização do serviço de saúde ou do acesso ao tratamento propriamente dito, o modelo se mostra bem robusto.

**Tabela 34.** Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística. Cenário referência.

| Parâmetros                                    | Limite inferior | Base  | Limite superior |
|-----------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|
| Taxa de diagnóstico de Insuficiência Cardíaca | 48,0%           | 60,0% | 72,0%           |
| Taxa de ATTR-CM                               | 10,4%           | 13,0% | 15,6%           |
| Taxa de Insuficiência Cardíaca e ICfEp        | 34,5%           | 43,1% | 51,7%           |
| Taxa de acesso ao tratamento - ano 1          | 32,0%           | 40,0% | 48,0%           |
| Taxa de acesso ao tratamento - ano 2          | 40,0%           | 50,0% | 60,0%           |
| Taxa de acesso ao tratamento - ano 3          | 48,0%           | 60,0% | 72,0%           |
| Taxa de acesso ao tratamento - ano 4          | 56,0%           | 70,0% | 84,0%           |
| Taxa de acesso ao tratamento - ano 5          | 64,0%           | 80,0% | 96,0%           |

ATTR-CM: Cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada



**Figura 20.** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário referência

## 8.9 Custos evitados para o SUS com o tratamento da PAF-TTR

Como informado anteriormente, o tafamidis meglumina 20mg está incorporado no SUS para tratamento da PAF-TTR desde 2018, sendo que o primeiro acesso dos pacientes ocorreu em outubro de 2019, por meio de compra centralizada no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Considerando-se que o modelo de preço proposto para a ampliação de uso do tafamidis meglumina 20mg no tratamento da TTR-CM vai reduzir o custo de tratamento dos pacientes com PAF-TTR, foi calculada a redução dos recursos do Ministério da Saúde para a garantia do tratamento dos pacientes com PAF-TTR, e a consequente redução do impacto orçamentário apresentado anteriormente. O método utilizado e os resultados estão apresentados abaixo.

### 8.9.1 Estimativa da quantidade de procedimentos aprovados no SUS

A estimativa de redução do investimento financeiro do Ministério da Saúde com a aquisição do tafamidis meglumina 20mg para tratamento dos pacientes com PAF-TTR foi calculada a partir da estimativa da aprovação da quantidade do procedimento (0604540060 – tafamidis meglumina 20mg cápsula). Assim, utilizou-se o seguinte método:

- Quantidade de procedimento aprovado em 2020 e 2021 no sistema de produção ambulatorial (SIA/SUS) (137) do procedimento 0604540060 – tafamidis meglumina 20mg cápsula para os anos de 2020 e 2021 foi obtida do TABNET e*



está mostrado na Tabela 35. Foi considerado esse período porque em 2019 e 2022 há apenas três meses e um mês de produção, respectivamente.

**Tabela 35.** Quantidade aprovada do procedimento 0604540060 (tafamidis 20mg) no SUS em 2020 e 2021.

| Ano         | Quantidade aprovada do procedimento (0604540060) |
|-------------|--------------------------------------------------|
| <b>2020</b> | 57.065                                           |
| <b>2021</b> | 81.292                                           |

- b) *Estimativa da quantidade de procedimento a ser aprovado em cinco anos:* A partir dos dados acima, estimou-se a produção do procedimento 0604540060 para o período de 2023 a 2027, considerando-se um crescimento anual de 5% sobre os dados de 2021. Esses dados estão mostrados na Tabela 36.

**Tabela 36.** Estimativa da quantidade aprovada do procedimento 0604540060 (tafamidis 20mg) no SUS em cinco anos.

| Ano         | Estimativa da quantidade aprovada do procedimento (0604540060) |
|-------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>2023</b> | 85.357                                                         |
| <b>2024</b> | 89.624                                                         |
| <b>2025</b> | 94.106                                                         |
| <b>2026</b> | 98.811                                                         |
| <b>2027</b> | 103.751                                                        |

## 8.9.2 Custo de tratamento da PAF-TTR

A estimativa de economia de recursos do Ministério da Saúde para o tratamento da PAF-TTR foi calculada em dois cenários, considerando-se, além da posologia definida para o medicamento nesta indicação terapêutica (1 cápsula de 20mg por dia), os preços unitários dos medicamentos, da seguinte forma:

- a) *Cenário 1:* Considera os preços propostos pela empresa no modelo de redução de tais preços unitários em cinco anos (Tabela 21), 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).
- b) *Cenário 2:* Considera os preços propostos pela empresa no modelo de redução de tais preços unitários em cinco anos (Tabela 21), 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, conforme mostrado na Tabela

**Tabela 37.** Estimativa do preço unitário a ser praticado pelo Ministério da Saúde em cinco anos para o tafamidis meglumina 20mg cápsula, considerando-se o atual contrato (nº 251, de 2 de dezembro de 2021)

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

### 8.9.3 Resultado da economia de recursos para tratamento da PAF-TTR

Considerando-se os dados acima, a ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento da TTR-CM, no modelo de preço aqui apresentado, 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 38 e Tabela 39, essa economia de recursos varia entre R\$ 87 milhões (cenário 1) e R\$ 119 milhões (cenário 2), em cinco anos.

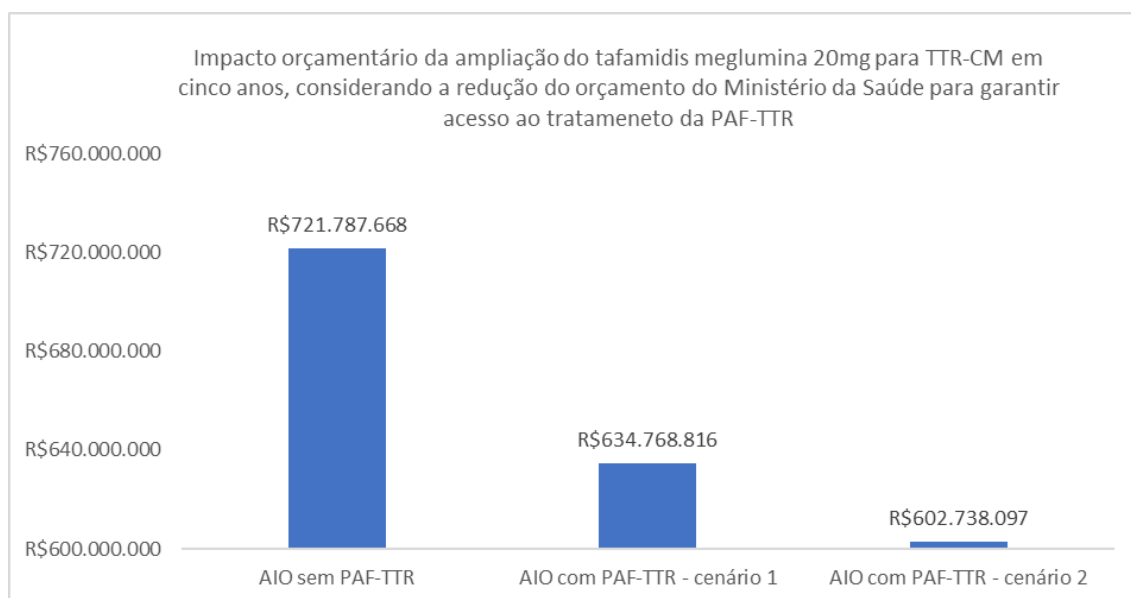
**Tabela 38.** Estimativa da economia para o Ministério da Saúde com aquisição do tafamidis meglumina 20mg para tratamento da PAF-TTR, em cinco anos, considerando-se a proposta de preço para a ampliação de seu uso para tratamento da CM-TTR. Cenário 1

| Preço unitário | 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               |
| <b>Total</b>   |                                           |                                                 | <b>- R\$87.018.851,81</b>        |

**Tabela 39.** 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

| Preço unitário | 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               |
| <b>Total</b>   |                                           |                                                 | <b>- R\$119.049.571,11</b>       |

Considerando-se essa análise, pode-se concluir que o impacto orçamentário incremental apresentado na seção 8.8 neste documento, será reduzido no montante acima calculado. O resultado final está representado na Figura 21.



**Figura 21.** Representação do impacto orçamentário da ampliação de uso do tafamidis meglumina para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR) em cinco anos, considerando-se a economia estimada de recursos do Ministério da Saúde para a aquisição desse medicamento para o tratamento da polineuropatia amiloide familiar associada à transtirretina (PAF-TTR).

## 8.10 Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário

A análise do impacto orçamentário avaliou a incorporação (ampliação de uso) do tafamidis meglumina no SUS, como forma de tratamento mais eficaz do que o tratamento sintomático ou transplante cardíaco da cardiomiopatia associada amiloide à transtirretina, conforme as evidências clínicas apresentadas e discutidas anteriormente. Ressalta-se que, apesar da insuficiência de dados epidemiológicos da doença, a mesma pode ser considerada uma situação clínica rara, a luz da referência usada pelo Brasil (65 casos / 100 mil pessoas<sup>19</sup>). Mesmo assim, as taxas que definem a população alvo foram avaliadas na análise de sensibilidade univariada.

Considerando-se a população elegível, o impacto orçamentário estimado é de R\$ 19,8 milhões no ano 1 com 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

<sup>19</sup> Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 23 de março de 2022.

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 aqui 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.

Em um modelo pautado na metodologia epidemiológica, a principal limitação é justamente os parâmetros usados para a definição da população elegível. No entanto, a AIO utilizou parâmetros epidemiológicos robustos, i.e., os parâmetros usados foram confiáveis e validaram a primeira submissão (Relatório nº 600). Além disso, como essas taxas foram obtidas da literatura internacional foi realizada uma análise de sensibilidade determinística.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, foram consolidados avanços expressivos no conhecimento sobre a amiloidose cardíaca, trazendo uma profunda reformulação do seu significado clínico. Além de haver evidências convincentes de que a ATTR-CM seja uma causa relativamente comum de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), o avanço científico tem permitido o surgimento de terapias específicas modificadoras do curso natural da doença, capazes de prolongar a sobrevida dos pacientes. Em paralelo, relevantes progressos nas técnicas de imagem cardiovascular têm contribuído imensamente para o reconhecimento mais acurado e precoce da doença. Particularmente, o emprego da cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos tornou possível o diagnóstico não invasivo da ATTR-CM, prescindindo da biópsia endomiocárdica. (59)

Estabelecer o diagnóstico de amiloidose cardíaca é difícil e requer alto índice de suspeita clínica. Nesse contexto, os exames de imagem, principalmente o ecocardiograma, a cintilografia e a ressonância magnética cardíaca, têm contribuído cada vez mais para o reconhecimento do depósito amiloide. O diagnóstico correto se faz necessário, pois o tratamento habitual para insuficiência cardíaca nem sempre pode ser aplicado na cardiopatia amiloidótica. O prognóstico é diferente das demais etiologias; a evolução e o tratamento são diferentes das demais cardiomiopatias hipertróficas, principalmente pelas possibilidades terapêuticas específicas atuais, que podem modificar a história natural da doença. (56)

Nesse contexto, no âmbito dos seus projetos de desenvolvimento clínico, a Pfizer tem o registro regulatório do medicamento tafamidis meglumina que está sendo pleiteado a sua incorporação para o tratamento, específico, da ATTR-CM selvagem e hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos. Essa população tem total relação com o ensaio clínico principal (ATTR-ACT), (94) onde a média de idade dos pacientes foi de 74 anos e maioria dos pacientes estava na classes NYHA II e III.

Comparado ao placebo, em ensaio clínico de fase III, (94) tafamidis meglumina foi superior na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento ( $p < 0,001$ ; resultados avaliados por meio de combinação hierárquica de acordo com método Finkelstein-Schoenfeld, que aumenta a sensibilidade e poder de análises em coortes com pequeno tamanho amostral). Foram observados benefícios consistentes para mortalidade em análises de subgrupo pré-especificados (incluindo classe NYHA e genótipo *TTR*). Para hospitalizações por causas

cardiovasculares, tafamidis meglumina reduziu o número de hospitalizações em pacientes com classe de risco para insuficiência cardíaca NYHA I ou II. (94)

Além disso, tafamidis meglumina reduziu, de forma significativa, o declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos;  $p<0,001$  *versus* placebo) e da qualidade de vida (medida por meio do KCCQ-OS;  $p<0,001$  *versus* placebo) no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis. (94) Destaca-se que para sobrevida, o efeito foi observado após 18 meses, destacando a importância do rápido início do tratamento desses pacientes. A avaliação da segurança indicou que a incidência de EAs foi semelhante entre tafamidis meglumina e placebo. Adicionalmente, a descontinuação por EAs emergentes ao tratamento foi menos comum com tafamidis meglumina. (94)

Na análise de extensão dos pacientes incluídos no estudo clínico ATTR-ACT com acompanhamento dos pacientes por até 72 meses, mostrou uma redução de 44% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes NYHA I ou II no *baseline* (HR: 0,56 [IC 95%: 0,38 a 0,82]  $p=0,003$ ) e de 35% de redução nos pacientes com classificação NYHA III no *baseline* (HR: 0,65 [IC 95%: 0,41 a 1,01]  $p=0,06$ ) na comparação entre os grupos tafamidis contínuo *versus* placebo para tafamidis. A taxa preliminar de sobrevida em cinco anos nos pacientes NYHA I/II no *baseline* foi de 61,4% no grupo tafamidis contínuo e de 40,3% no grupo placebo para tafamidis. Para os pacientes classificados com NYHA III no *baseline*, essa taxa foi de 35,0% no grupo tafamidis contínuo e de 18,0% no grupo placebo para tafamidis. O perfil de segurança foi mantido em relação ao estudo pivotal ATTR-ACT.

No estudo fase II, aberto e de braço único, tafamidis meglumina foi eficaz em estabilizar a TTR em pacientes com as formas selvagem e hereditária (mutação Val122Ile) da ATTR-CM. (100) Tafamidis meglumina foi bem tolerado, com perfil de segurança considerado de acordo com o esperado para a população estudada (pacientes idosos com uma significativa doença cardíaca). Adicionalmente, a ausência de variações clinicamente significativas em parâmetros bioquímicos e eletro ou ecocardiográficos podem indicar o potencial de tafamidis meglumina em retardar a progressão da doença cardíaca. (100)

Por fim, os dados do estudo de Maurer *et al.*, 2015 (100) foram comparados com os dados de pacientes do estudo TRACS (105) (sem tratamento medicamentoso, além dos cuidados padrão - grupo controle para esta análise) em uma análise *post-hoc*. (104) De acordo com os resultados, observou-se uma diferença significativa na sobrevida para pacientes tratados com tafamidis meglumina comparado a pacientes não tratados ( $p=0,0004$ ) (análise em

pacientes com ATTR-CM em estágio inicial [NYHA I/II]). O mesmo foi observado para a comparação entre pacientes com genótipo selvagem ( $p=0,0262$ ).

Com base nos achados, conclui-se que tafamidis meglumina é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com ATTR-CM (forma selvagem e hereditária), sendo o primeiro tratamento a apresentar benefícios tanto na sobrevida, quanto na qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes.

Ciente de que os aspectos econômicos são importantes para a tomada de decisão, a empresa propõe um modelo econômico-financeiro adequado ao interesse público, que contempla uma proposta de preço com redução ao longo do período de 5 (cinco) anos. A empresa espera que o modelo proposto seja avaliado, nos termos dos artigos 19-O e 19-Q da Lei nº 8.080/1990 e do artigo 18, II do Decreto nº 7.646/2011, por esta I. Conitec. Resumidamente, pode-se concluir que:

- a) A proposta contém um modelo em que o preço é reduzido progressivamente ao longo dos 5 (cinco) adotados como base para a análise econômica. Esse é um modelo que busca oferecer uma forma customizada de precificação na incorporação do produto, de forma a gerar o menor impacto possível ao orçamento público.
- b) O preço proposto representa uma redução de 46% sobre o preço da última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde para o primeiro ano da incorporação, e adicionalmente, mais 4% ao ano, no horizonte de cinco anos.**
- c) A avaliação econômica (custo-efetividade) indica incremento significativo em efetividade (AVAQ = 2,55), com custos totais incrementais, resultando uma RCEI/AVAQ de R\$ 473,5 mil. Essa redução significativa na RCEI/AVAQ em relação ao modelo submetido em agosto de 2020 é justificada pelo novo modelo de preço aqui proposto.
- d) Na perspectiva do SUS, estima-se que o impacto orçamentário para a sua incorporação seja de R\$ 19,8 milhões, com um impacto acumulado de, aproximadamente, R\$ 721,7 milhões.
- e) O modelo de preço aqui apresentado vai proporcionar uma redução dos recursos do MS para a aquisição do tafamidis meglumina no tratamento da PAF na ordem de R\$ 88 milhões a R\$ 119 milhões, em cinco anos. Portanto, o impacto orçamentário para a sua ampliação de uso deve ser ajustado para R\$ 642 milhões a R\$ 674 milhões, em cinco anos.

Para concluir, a empresa entende que essa ressubmissão do pedido de incorporação do tafamidis meglumina é fundamental porque ele é o único tratamento específico para o tratamento da ATTR-CM. No sentido de contribuir para que os pacientes tenham acesso a esse tratamento, a empresa emvidou os esforços necessários para apresentar uma proposta de preço que contém um desconto significativo de 46% no primeiro ano de incorporação e progressivo (4%) ao longo de cinco anos, e se compromete, pelos termos aqui apresentados, a praticá-lo mesmo antes de qualquer negociação futura com o Ministério da Saúde, após a sua efetiva incorporação no sistema público de saúde.



## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação nº 600 - Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319\\_Relatrio\\_600\\_Tafamidis-meglumina\\_CM-TTR.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatrio_600_Tafamidis-meglumina_CM-TTR.pdf). Acesso em: 28 de fevereiro de 2022.
2. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14:179-83.
3. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9:574-86.
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:583-96.
5. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010:287-94.
6. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140:16-26.
7. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
8. National Organization for Rare Disorders. Amyloidosis. Rare Disease Database. 2018. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/amyloidosis/>. Acesso em: 15 de outubro de 2019.
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:31.
10. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227-33.
11. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2872-91.
12. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7:398-408.
13. Rozenbaum, M.H., Large, S., Bhambhani, R. et al. Impact of Delayed Diagnosis and Misdiagnosis for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): A Targeted Literature Review. *Cardiol Ther* 10, 141–159 (2021).
14. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
15. Witteles R, Bokhari S, Damy T, Elliott P, Falk R, Fine N, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *Heart Failure Vol 7, N 8*. 2019.
16. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52:347-61.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para

Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 22, de 2 de outubro de 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, (2018). Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_Polineuropatia\\_Amiloidotica\\_Familiar\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf). Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE nº 10, de 18 de março de 2021. Torna pública a decisão de não incorporar o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210319\\_Portaria\\_10.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210319_Portaria_10.pdf). Acesso em: 28 de fevereiro de 2022.
20. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis Summary Genetic counseling GeneReview Scope Suggestive Findings. 2018;1-28.
21. National Center for Biotechnology Information. TTR transthyretin Homo sapiens (human). 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7276> Acesso em: 15/Outubro/2019. .
22. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Amyloid. 1998;5:288-300.
23. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. Cellular and Molecular Life Sciences. 2001;58:1491-521.
24. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. Neurology. 2001;56:431-6.
25. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. European Heart Journal. 2013;34:520-8.
26. Guevara C, Barrientos N, Flores A, Idiáquez J. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I. Rev Méd Chile. 2003;131:1179-82.
27. Laboratórios Pfizer Ltda. Tafamidis meglumine - Advisory committee briefing materials. 2012.
28. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. Muscle Nerve. 2007;35:116-8.
29. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. Amyloid. 2012;19:65-7.
30. Park, GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. Int J Mol Sci; 20, 2019.
31. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007;36:411-23.
32. Frederiksen T, Gotzsche H, Harboe N, Kiaer W, Møllema K. Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. The American journal of medicine. 1962;33:328-48.

33. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Human Genetics*. 1996;98:236-8.
34. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;336:466-73.
35. Nordlie M, Sletten K, Husby G, Ramløv PJ. A new prealbumin variant in familial amyloid cardiomyopathy of Danish origin. *Scandinavian journal of immunology*. 1988;27:119-22.
36. Ramløv I, Alves I, Ramløv P, Husby G, Costa P, Saraiva M. A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: Identification of a mutant trans-thyretin-methionine 111 variant in serum from patients and carriers. *Am J Med*. 1992;93:3-8.
37. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286–300.
38. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Current Cardiology Reports*. 2017;19:97.
39. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33:571-9.
40. Orphanet. ATTRV122I amyloidosis. 2009. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=85451](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=85451) Acesso em: 28/ago/2019 [
41. González-López E, López-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
42. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018 ;28(1):10-21.
43. Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Et al. Epidemiology of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) in France: EPACT, a Study Based on the French Nationwide Claims Database SNDS. *Value In Health*. 2020;23(Supplement 2):S498-S9.
44. Gilstrap, Lauren G et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circulation. Heart failure* vol. 12,6 (2019): e005407. .
45. 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* 2015;372(1):21–9.
46. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135(14):1357-1377.
47. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Tafamidis for treatment of senile systemic amyloidosis. 2012. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1066-public-summary-opinion-orphan-designation-tafamidistreatment-senile-systemic-amyloidosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1066-public-summary-opinion-orphan-designation-tafamidistreatment-senile-systemic-amyloidosis_en.pdf). Acesso em: 28 de fevereiro de 2022.
48. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36(38):2585-94.

49. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–87.
50. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:531–2.
51. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):1267–1274. doi:10.1001/jamacardio.2021.3070.
52. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis in the United States: The Transthyretin Amyloid Outcome Survey (THAOS). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:161-72.
53. Damy, T. et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). 2019 European heart journal, vol. 43,5 391–400.
54. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2019;77:96-100.
55. Szor, R. S. et al. Amyloid Cardiomyopathy: Establishing a Patient Referral Center in Brazil. 2021. *JACC. CardioOncology* vol. 3,4 606-610.
56. Fernandes F, Alencar Neto AC, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, Carvalho MLP, et al. Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022;118(2):422-3.
57. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther.* 2018;7:349–64.
58. Adebayo S, Olunuga T, Durodola A, Ogah O. Quality of life in heart failure: A review. *Nigerian Journal of Cardiology.* 2017;14:1.
59. Simões, M.V. et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2021 vol. 117,3: 561-598. .
60. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015; 20(2):117-24.
61. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Disponível em: Projeções da População | IBGE. Acesso em: 01 de março de 2022.
62. Quarta CC, Lopez G, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *European Heart Journal.* 2017;38:1905–8.
63. Gillmore JM, Maurer MS, Falk RH, Merlin G, Damy I, Dispenzieri A, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12.
64. Hotta VT, Georgi MCP, Fernandes F, Abduch MCD, Falcão AMGM, Mady C, et al. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2020, São Paulo. V3, n. 66, p. 100-107.

65. Quagliato PC, Neto EM, Assef JE, Barretto RB, Correia E, Neto FS, et al. O Que Há de Novo na Amiloidose Cardíaca? Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(3):198-203.
66. Brandão SC, Quagliato PC, Lopes RW, Matushita CS, Amorim BJ, Et al. Guideline de Cintilografia com Marcadores Ósseos para Pesquisa de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina 2019 [15/03/2022]. Available from: <https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Guideline-Cintilografia-com-Pirofosfato-Tc99m-Amiloidose-10.2019.pdf>.
67. 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 2019 26(6):2065-2123.
68. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. Rev Bras Neurol. 2011;47:7-21.
69. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRGd, França Jr MC, Gondim FdAA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2018;76:609-21.
70. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. Amyloid. 2012;19:25-7.
71. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment HHS Public Access Introduction and Classification. Trends Cardiovasc Med. 2018;28:10-21.
72. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Vyndaquel® (tafamidis meglumina) [Bula]. 2021. Disponível em: file:///C:/Users/DESOUT02/OneDrive%20-%20Pfizer/Downloads/bula\_1646938446422.pdf Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.
73. Witteles R. Cardiac Amyloidosis. American College of Cardiology. 2016:10p.
74. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. Curr Opin Cardiol. 2018;33(5):571-9.
75. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42:3599-726.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf). Acesso em: 01 de março de 2022.
77. Vollmar J, Schmid JC, Lotichius H, Barreiros AP, Azizi M, Emrich T, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in donors and recipients after domino liver transplantation—a prospective single-center cohort study. Transplant International. 2018;31:1207–15.
78. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Current Opinion in Neurology. 2016;29:S14-S26.
79. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. European Heart Journal. 2019:1-10.

80. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 2 de 05 de janeiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no Transplante Cardíaco. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210121\\_Portaria\\_Conjunta\\_PCDT\\_Imunossupressao\\_Transplante\\_Cardiaco.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210121_Portaria_Conjunta_PCDT_Imunossupressao_Transplante_Cardiaco.pdf). Acesso em: 01 de março de 2022.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no Transplante hepático em adultos. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210121\\_Portaria\\_Conjunta\\_PCDT\\_Imunossupressao\\_Transplante\\_Cardiaco.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210121_Portaria_Conjunta_PCDT_Imunossupressao_Transplante_Cardiaco.pdf). Acesso em: 01 de março de 2022.
82. U.S. Food and Drug administration (FDA). FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated>. Acesso em: 16 de setembro de 2019.
83. Pfizer Global Pharmaceuticals. U.S. FDA Approves Vyndaqel® And Vyndamax™ for use in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, a Rare and Fatal Disease. 2019. Disponível em: [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u\\_s\\_fda\\_approves\\_vyndaqel\\_and\\_vyndamax\\_for\\_use\\_in\\_patients\\_with\\_transthyretin\\_amyloid\\_cardiomyopathy\\_a\\_rare\\_and\\_fatal\\_disease](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_approves_vyndaqel_and_vyndamax_for_use_in_patients_with_transthyretin_amyloid_cardiomyopathy_a_rare_and_fatal_disease). Acesso em: 16/set/2019.
84. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics: Vyndaqel (tafamidis). 2020. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_en.pdf). Acesso em: 15 de abril de 2020.
85. Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy. In: Hilton-Jones D, Turner M, editors. Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 82-5.
86. Cruz MW, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurology and Therapy*. 2015;4:61-79.
87. Coelho T, Maia LF, Da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-92.
88. Castaño A, Drachman B, Judge D, Maurer M. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20:163-78.
89. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology and Therapy*. 2016;5:1-25.
90. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming Ja, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109:9629-34.
91. Johnson SM, Connelly S, Fearn C, Powers ET, Kelly JW. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *Journal of molecular biology*. 2012;421:185-203.
92. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon BG. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurology and Therapy*. 2014;3:101-12.



93. Castano A, Narotsky D, Maurer MS. Emerging Therapies for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Could Herald a New Era for the Treatment of HFPEF. 2015 Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/13/08/35/emerging-therapies-for-transthyretin-cardiac-amyloidosis>. Acesso em: 22/ago/2019.
94. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:1007-16.
95. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):E008193. .
96. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Projeção da população por sexo e idade - Indicadores implícitos na projeção - 2010/2060. Disponível em: [projecoes\\_2018\\_indicadores.xls \(live.com\)](#). Acesso em: 01 de março de 2022.
97. Sterne, J.A.C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019. *BMJ*, v. 366, p. l4898.
98. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
99. Guyatt, G.H. et al. Going from evidence to recommendations. 2008. *BMJ*, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051.
100. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8:519-26.
101. Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Am J Cardiol [Internet]*. 2021;141(216):98–105.
102. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2012; 33: 176-82.
103. Lockwood PA, Le VH, O’Gorman MT, Patterson TA, Sultan MB, Tankisheva E, Wang Q, Riley S. The bioequivalence of Tafamidis 61-mg free acid capsules and Tafamidis Meglumine 4 x 20-mg capsules in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9:849–854.
104. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, Schwartz JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2017;11:117954681773032.
105. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *American Heart Journal*. 2012;164:222-8.e1.
106. Giblin GT, Cuddy SA, González-López A, Sewell A, Murphy A, et al. “Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis.” *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022. jeac049.
107. Rozenbaum MH, Tran D, Bhambri R, Nativi-Nicolau J. Annual Cardiovascular-Related Hospitalization Days Avoided with Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2022.

108. Sarkar A, Miranda D, Sleiman J, Liang H, Ives L, Asher CR, et al. Does tafamidis benefit octogenarians with transthyretin amyloid cardiomyopathy? Analysis of the Cleveland Clinic amyloid registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(9):suppl A.
109. Hussain K, Macrinici V, Wathen L, I. M, Gaznabi S, Kwak E, et al. Impact of tafamidis on survival in a real-world community based cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(9):Suppl A.
110. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, et al. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003815.
111. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results: Tafamidis Meglumine. 2019. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000231029.pdf>. Acesso em: 16 de setembro de 2019.
112. Therapeutic Goods Administration (TGA). Orphan drug designation prior to 1 July 2017. 2018 Disponível em: <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs> Acesso em: 16 de agosto de 2019. 2018.
113. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian prescription medicine decision summaries: Vyndamax and Vyndaqel. 2020. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/apm-summary/vyndamax-and-vyndaqel>. Acesso em: 06 de maio de 2020. .
114. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021.
115. Fine NM, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *The Canadian journal of cardiology*. 2020;36,3:322-34.
116. Kittleson MM, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142,1:e7-e22.
117. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;0(10).
118. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Tafamidis Meglumine (Vyndaqel). 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0625%20Vyndaqel%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20February%2020%2C%202020%20for%20posting.pdf> Acesso em: 15 de abril de 2020.
119. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy Technology - appraisal guidance Published: 12 May 2021. Disponível em: Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (nice.org.uk). Acesso em: 02 de março de 2022.
120. SMC: Scottish Medicines Consortium. Tafamidis (Vyndaqel). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafamidis-vyndaqel-resub-smc2426/>. Acesso em: 02 de março de 2022.
121. Ministério da Saúde (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloideótica familiar relacionada à proteína transtirretina. 2018:43.



122. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico e Tratamento das Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina. 2018:28.
123. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 14/Ago/19. 2014:132.
124. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34:1244-54.
125. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes: dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. 2011 a 2018. <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>. Acesso em: 16 de setembro de 2019.
126. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006. 237 p. .
127. Long EF, Swain GW, Mangi AA. Comparative survival and cost-effectiveness of advanced therapies for end-stage heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7:470-8.
128. 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.
129. 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.
130. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Pereira SB, Berwanger O, et al. 2014. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol PPO-0*. .
131. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AM, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. 137 (12); e67–e492.
132. 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.
133. Villacorta H, Saenz-Tello BF, Santos EB, Steffen R, Wiefels C, Lima LC, et al. Renal dysfunction and anemia in patients with heart failure with reduced versus normal ejection fraction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010. 94(3):357-63, 378-84.
134. Mirzoyev SA, Edwards WD, Mohammed SF, Donovan JL, Roger VLR, Grogan DR, et al. Cardiac Amyloid Deposition is Common in Elderly Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018.
135. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American heart journal*. 2006;151(2):444-50.
136. Cabrera MAS, de Andrade SM, Wajngarten M. Causas de mortalidade em idosos: Estudo de seguimento de nove anos. *Geriatrics & Gerontologia*. 2007; 1(1): 14-20.

137. Sistema de Produção Ambulatorial (SIA/SUS). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>. Acessado em: 04/04/2022.
138. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):94-8.
139. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6:1011-20.
140. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac Findings and Events Observed in an Open-Label Clinical Trial of Tafamidis in Patients with non-Val30Met and non-Val122Ile Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8:117-27.
141. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*. 2016;263:916-24.
142. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated with Improved Survival in Patients with TTR Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11:1-9.
143. Ishii T, Sekijima Y, Ando Y. Patient profile with ATTR-FAP and evaluation of the safety and efficacy of tafamidis meglumine in Japan - interim analysis in post-marketing surveillance. . *Amyloid* 2019;26(sup1):45-6.
144. Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, et al. Specific therapy for transthyretin cardiac amyloidosis: A systematic literature review and evidence-based recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19). .
145. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Failure*. 2021;9(2):115 – 23.
146. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277–85.
147. Bézard M, Kharoubi M, Galat A, Poullot E, Guendouz S, Fanen P, et al. Natural history and impact of treatment with tafamidis on major cardiovascular outcome-free survival time in a cohort of patients with transthyretin amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):264–74. .
148. Singh BM, Bohara N, Gautam K, Basnet M, Kc S, Et al. A Systematic Review of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cureus*. 2021;13(9):e18221.
149. Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, Tran D, Bhambri R, Et al. Health Impact of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy patients: An Analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the Open-Label Long-term Extension Studies. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;qcab03.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

| Bases de Dados          | Endereço                                                                   | Acesso |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------|
| <i>Cochrane Library</i> | <a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a> | LIVRE  |
| MEDLINE, via PubMed     | <a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>                         | LIVRE  |
| LILACS                  | <a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>                           | LIVRE  |

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

ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

A Tabela 40 mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho, por meio do sistema GRADE. (98)

Tabela 40. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.

| Nº de estudos, delineamento                                                                                                        | Avaliação da qualidade |                |                    |                        |                      | Nº de pacientes     |                    | Efeito                                       |                                                                    | Qualidade        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                    | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão             | Outras considerações | Tafamidis meglumina | Placebo            | Relativo (IC95%)                             | Absoluto (IC95%)                                                   |                  |
| Desfecho primário combinado (mortalidade por ou frequência de hospitalizações cardiovasculares - Método de Finkelstein-Schoenfeld) |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Não grave              | Não grave      | Não grave          | Não grave              | Nenhum               | 264                 | 177                | Razão de vitória<br>1,70<br>(1,26 para 2,29) | --                                                                 | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA     |
| Mortalidade por todas as causas                                                                                                    |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Não grave              | Não grave      | Não grave          | Grave <sup>a</sup>     | Nenhum               | 264                 | 177                | HR<br>0,70<br>(0,51 para 0,95)               | --                                                                 | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |
| Hospitalizações por causas cardiovasculares                                                                                        |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Não grave              | Não grave      | Não grave          | Não grave              | Nenhum               | 138/254<br>(54,3%)  | 107/177<br>(60,5%) | RR<br>0,68<br>(0,56 para 0,81)               | 193 menos por<br>1.000<br>(de 266 menos para 115 menos)            | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA     |
| Capacidade funcional (variação no TC6')                                                                                            |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Grave <sup>b</sup>     | Não grave      | Não grave          | Não grave <sup>c</sup> | Nenhum               | 155                 | 70                 | --                                           | DM 75,68 m mais alto<br>(58,57 mais alto para 94,79 mais alto)     | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |
| Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)                                                                                     |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Grave <sup>b</sup>     | Não grave      | Não grave          | Não grave              | Nenhum               | 170                 | 84                 | -                                            | DM 13,65 pontos mais alto<br>(9,48 mais alto para 17,82 mais alto) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |
| Tempo até primeira hospitalização por causas cardiovasculares (post-hoc)                                                           |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Não grave <sup>d</sup> | Não grave      | Não grave          | Grave <sup>e</sup>     | Nenhum               | 264 participantes   | 177 participantes  | HR<br>0,80<br>(0,62 para 1,03)               | --                                                                 | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |
| Incidência de EA de qualquer grau                                                                                                  |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |
| 1 ECR                                                                                                                              | Não grave              | Não grave      | Não grave          | Não grave              | Nenhum               | 260/264<br>(98,5%)  | 175/177<br>(98,9%) | RR<br>1,00<br>(0,97 para 1,02)               | 0 menos por 1.000<br>(de 30 menos para 20 mais)                    | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA     |
| Incidência de EA graves                                                                                                            |                        |                |                    |                        |                      |                     |                    |                                              |                                                                    |                  |

|                                       |           |           |           |                    |        |                    |                    |                        |      |                                                         |                  |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------|--------------------|------------------------|------|---------------------------------------------------------|------------------|
| 1 ECR                                 | Não grave | Não grave | Não grave | Grave <sup>e</sup> | Nenhum | 199/264<br>(75,4%) | 140/177<br>(79,1%) | RR<br>(0,86 para 1,06) | 0,95 | 40 menos por<br>1.000<br>(de 111 menos<br>para 47 mais) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |
| Incidência de EA severos              |           |           |           |                    |        |                    |                    |                        |      |                                                         |                  |
| 1 ECR                                 | Não grave | Não grave | Não grave | Grave <sup>e</sup> | Nenhum | 164/264<br>(62,1%) | 114/177<br>(64,4%) | RR<br>(0,83 para 1,11) | 0,96 | 26 menos por<br>1.000<br>(de 109 menos<br>para 71 mais) | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |
| Interrupção do tratamento devido a EA |           |           |           |                    |        |                    |                    |                        |      |                                                         |                  |
| 1 ECR                                 | Não grave | Não grave | Não grave | Grave <sup>e</sup> | Nenhum | 56/264 (21,2%)     | 51/177 (28,8%)     | RR<br>(0,53 para 1,02) | 0,74 | 75 menos por<br>1.000<br>(de 135 menos<br>para 6 mais)  | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA |

DM: diferença entre médias; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico 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 5% até 49%.
- b. Alto risco de viés por atrito (proporção de perdas diferente entre os grupos).
- c. Limite inferior do IC95% demonstra benefício superior à diferença mínima clinicamente importante para o desfecho (~36m) (Täger *et al.*, 2014). (138)
- d. Desfecho não previsto em protocolo, entretanto, não foi rebaixada a qualidade da evidência por viés de relato seletivo de desfechos pois sua apresentação leva em consideração desfechos publicados em outros estudos para a mesma condição de saúde.
- e. Intervalo de confiança de 95% cruza o 1, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo.

## ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 41.

**Tabela 41.** Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

| Autor                       | Ano  | Referência | Motivo da exclusão                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Ruberg <i>et al.</i>     | 2012 | (105)      | Intervenção não está de acordo com a PICO: não utiliza tafamidis meglumina.                                                                                            |
| 2. Merlini <i>et al.</i>    | 2013 | (139)      | População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.                                                                                                 |
| 3. Damy <i>et al.</i>       | 2015 | (140)      | População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.                                                                                                 |
| 4. Cortese <i>et al.</i>    | 2016 | (141)      | População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.                                                                                                 |
| 5. Sultan <i>et al.</i>     | 2017 | (104)      | Análise <i>post hoc</i> do estudo de fase II incluído. (100)                                                                                                           |
| 6. Rosenblum <i>et al.</i>  | 2018 | (142)      | População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.                                                                                                 |
| 7. Ishii <i>et al.</i>      | 2019 | (143)      | População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.                                                                                                 |
| 8. Marques <i>et al.</i>    | 2020 | (144)      | Revisão sistemática sem análise adicional que descreve os resultados do estudo ATTR-ACT (94) já descrito no dossiê.                                                    |
| 9. Rapezzi <i>et al.</i>    | 2021 | (145)      | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO: subanálise que compara os resultados de pacientes com a forma hereditária e com a forma selvagem da ATTR-CM.        |
| 10. Damy <i>et al.</i>      | 2021 | (146)      | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO: estudo de extensão que compara tafamidis meglumina 80mg <i>versus</i> 20 mg.                                        |
| 11. Bézard <i>et al.</i>    | 2021 | (147)      | População não está de acordo com a pergunta PICO: estudo observacional que inclui pacientes com neuropatia, sem apresentar resultados de cardiomiopatia separadamente. |
| 12. Singh <i>et al.</i>     | 2021 | (148)      | Revisão sistemática sem análise adicional que descreve os resultados do estudo ATTR-ACT (94) já descrito no dossiê.                                                    |
| 13. Rozenbaum <i>et al.</i> | 2021 | (149)      | Análise <i>post hoc</i> , que faz uma extrapolação de dados de QV do estudo ATTR-ACT. (94)                                                                             |
| 14. Giblin <i>et al.</i>    | 2022 | (106)      | Desfechos não estão de acordo com a pergunta PICO.                                                                                                                     |
| 15. Rozenbaum <i>et al.</i> | 2022 | (107)      | Análise <i>post hoc</i> do estudo de fase III ATTR-ACT. (94)                                                                                                           |
| 16. Sarkar <i>et al.</i>    | 2022 | (108)      | Mídia não recomendada: resumo de congresso.                                                                                                                            |
| 17. Hussain <i>et al.</i>   | 2022 | (109)      | Mídia não recomendada: resumo de congresso.                                                                                                                            |

## ANEXO 4. CURVAS DE SOBREVIDA PARAMETRIZADAS

Abaixo estão mostradas as diferentes curvas parametrizadas, mas não usadas no modelo pelos motivos explicados no texto.

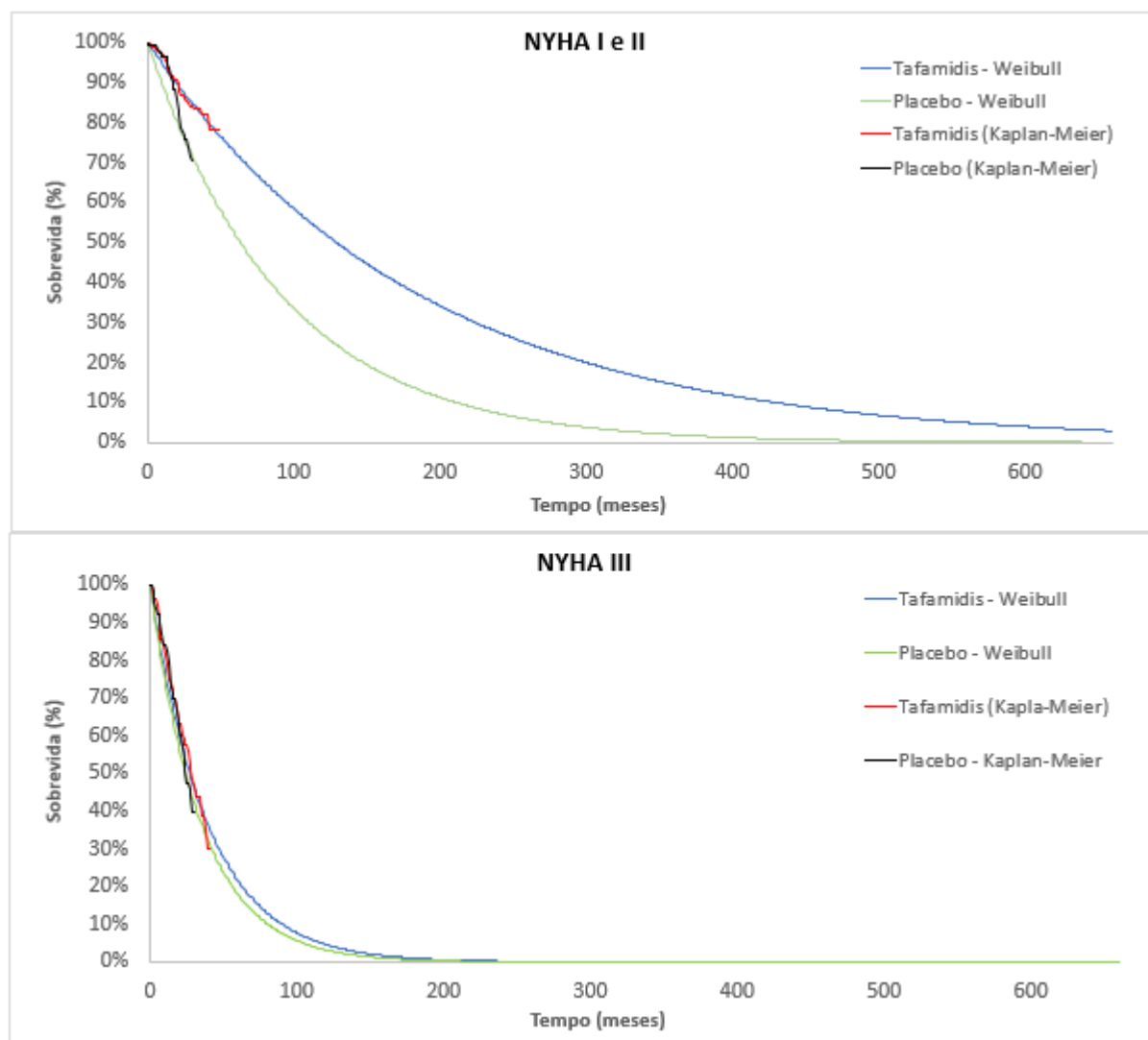
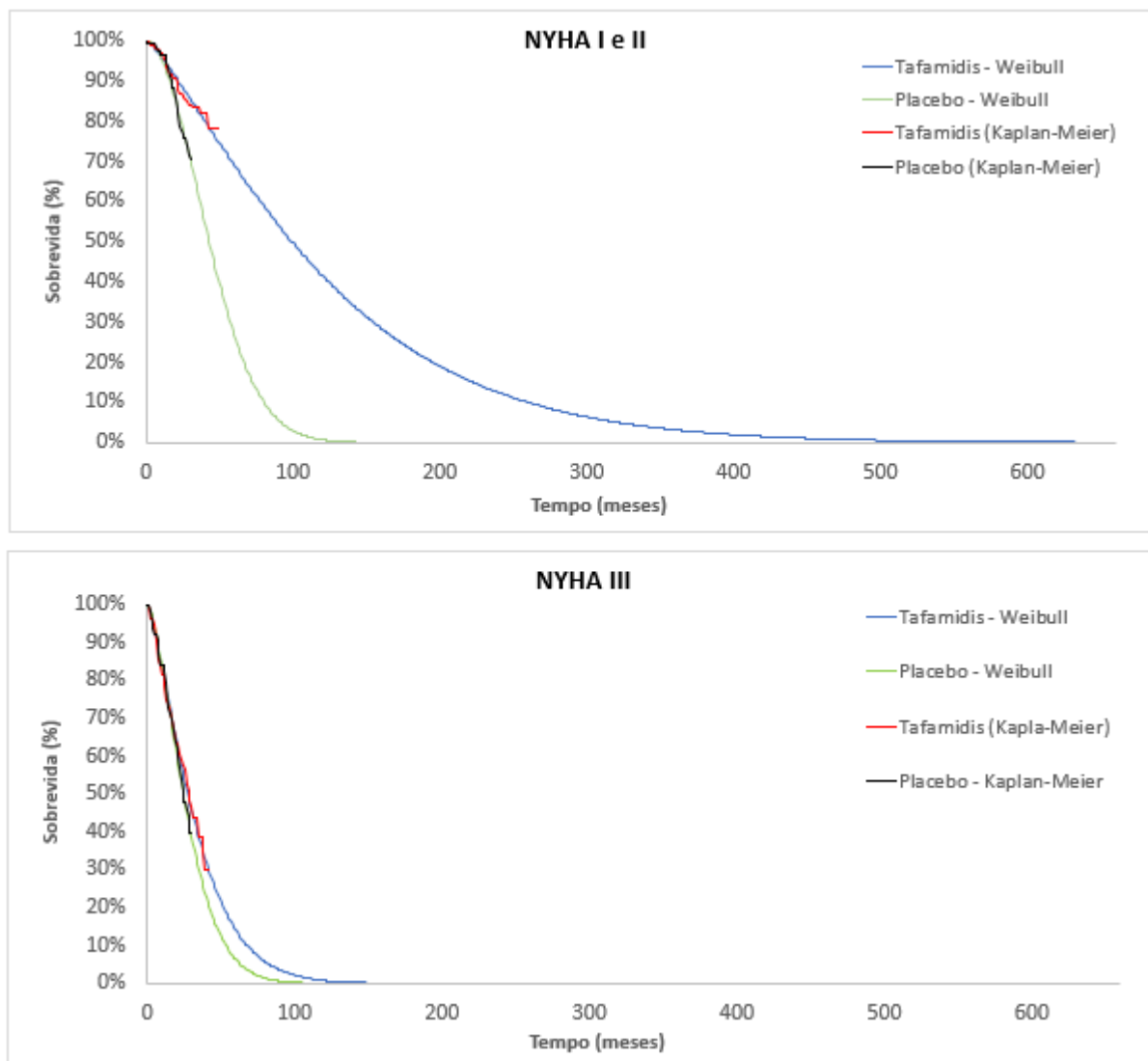
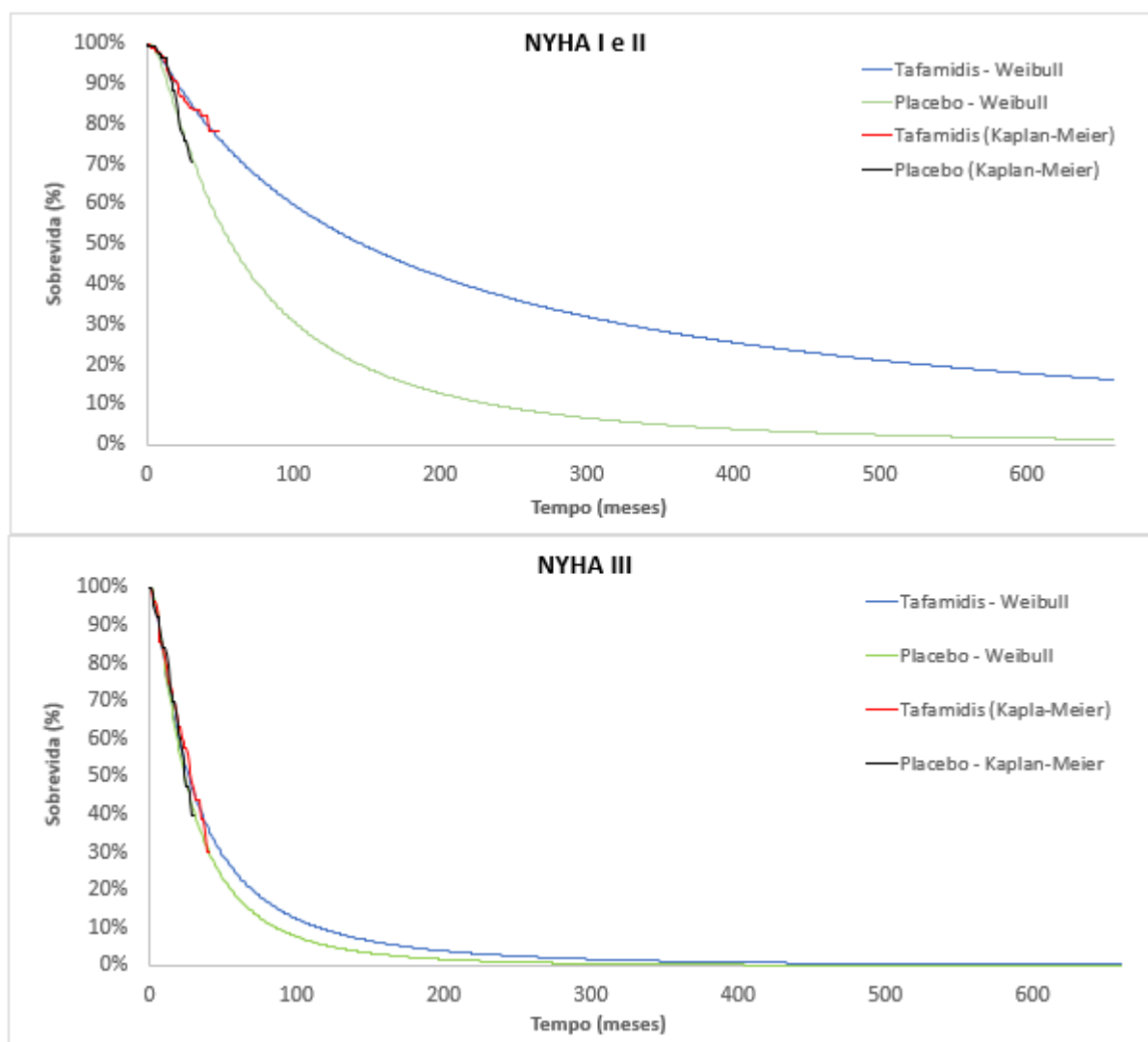


Figura 22. Parametrização das curvas de acordo com distribuição exponencial.

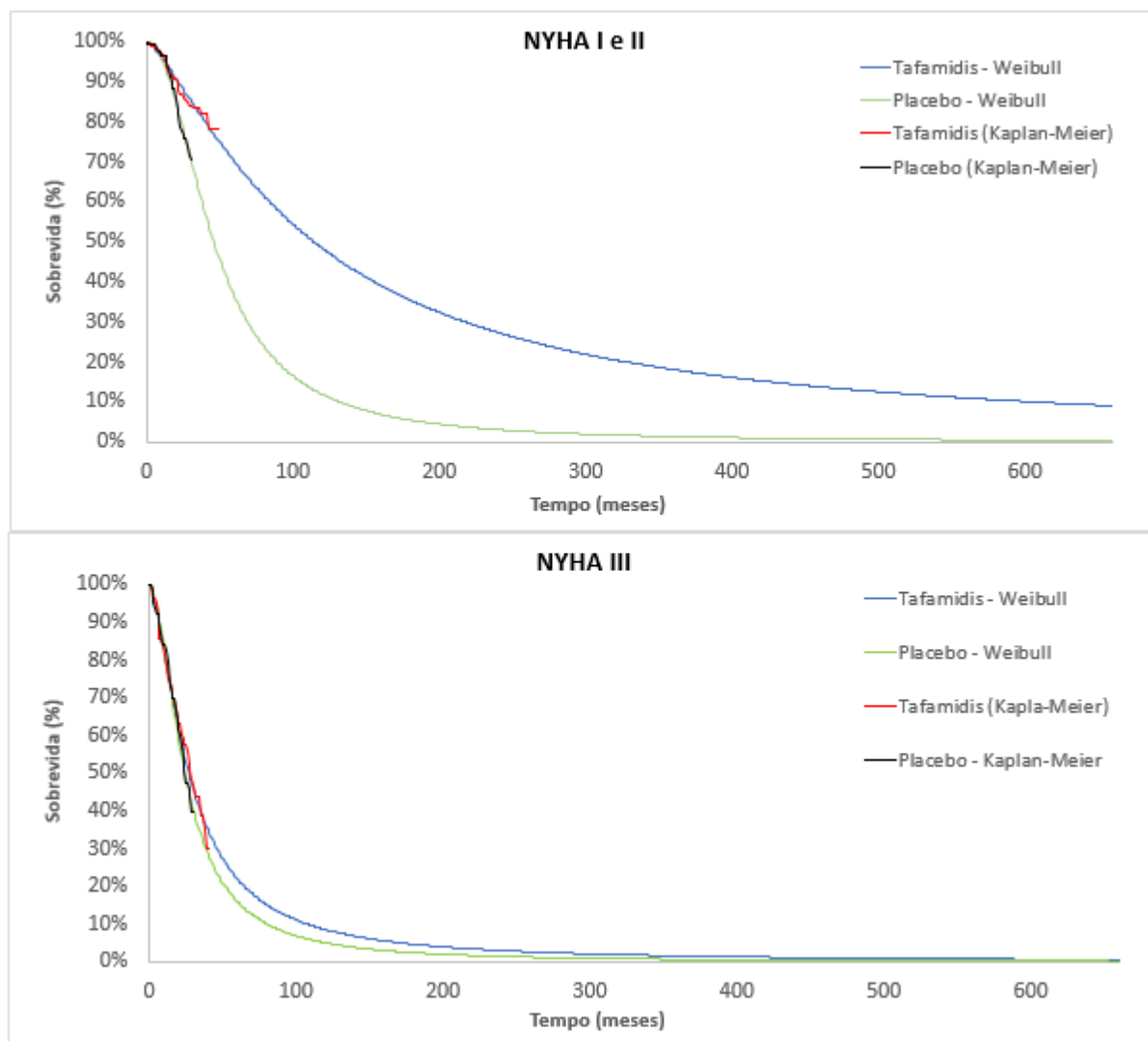


**Figura 23.** Parametrização das curvas de acordo com distribuição Weibull.

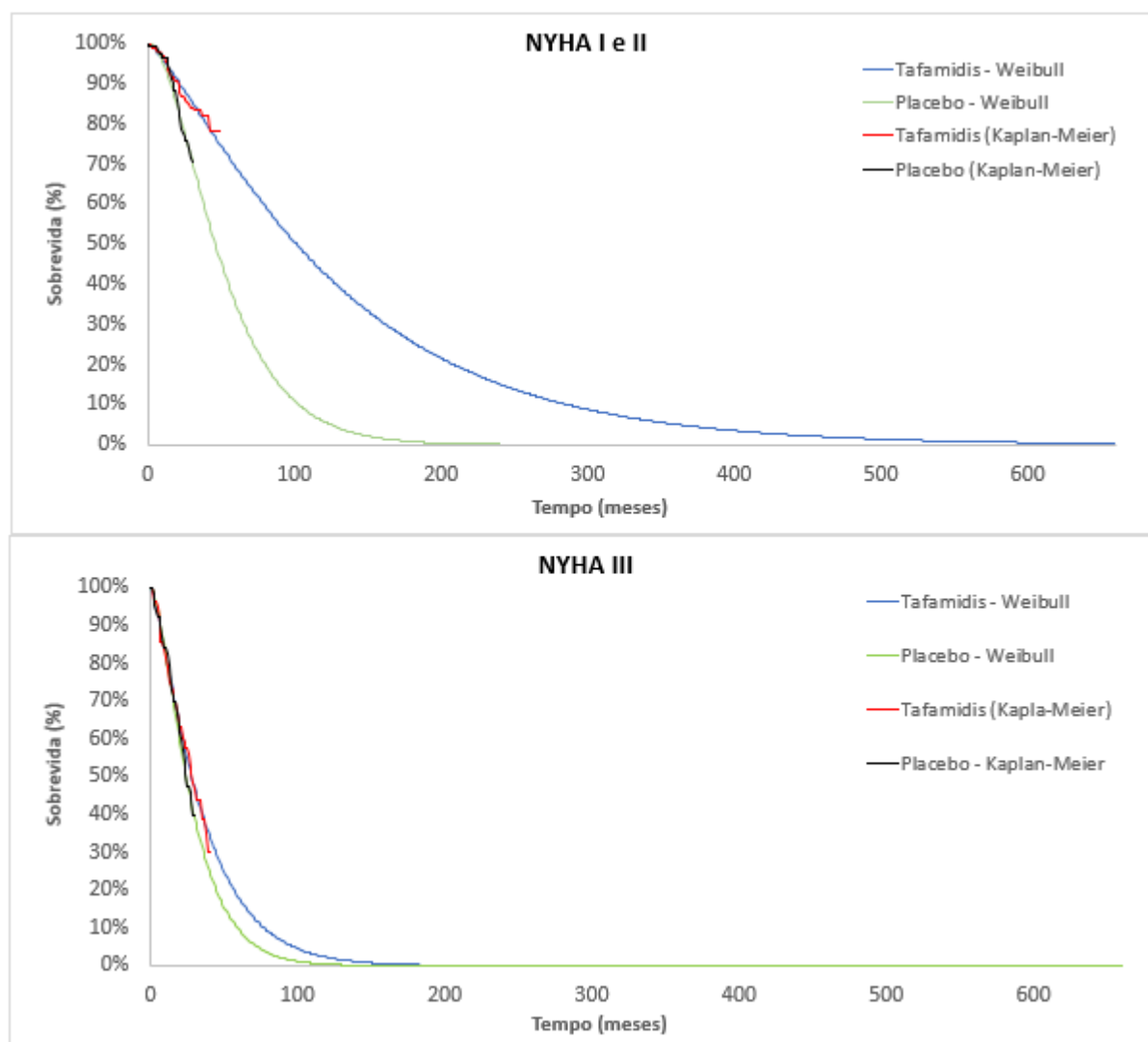




**Figura 24.** Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-normal.



**Figura 25.** Parametrização das curvas de acordo com distribuição Log-logística.



**Figura 26.** Parametrização das curvas de acordo com distribuição Gamma.

## ANEXO 5. MACROCUSTEIO (TOP-DOWN)

### 1) Custo médio da hospitalização por causas CV

|                               | % uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte        | Código         |
|-------------------------------|-------|------------|----------------|---------------------|--------------|----------------|
| Hospitalizações por causas CV | 100%  | 1          | R\$ 1.573,92   | R\$ 1.573,92        | Tabnet, 2019 | 03.03.06.021-2 |
| <b>CUSTO TOTAL</b>            |       |            |                | <b>R\$ 1.573,92</b> |              |                |

### 2) Custo médio da hospitalização por outras causas (excluindo causas CV)

|                                   | % uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte        | Código         |
|-----------------------------------|-------|------------|----------------|---------------------|--------------|----------------|
| Hospitalizações por outras causas | 100%  | 1          | R\$ 1.031,24   | R\$ 1.031,24        | Tabnet, 2019 | 03.03.04.026-2 |
| <b>CUSTO TOTAL</b>                |       |            |                | <b>R\$ 1.031,24</b> |              |                |

### 3) Macrocusteio para os eventos adversos

| Diarreia                  | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total      | Fonte          | Código         |
|---------------------------|----------|------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Consulta com especialista | 100%     | 2          | R\$ 10,00      | R\$ 20,00        | SIGTAP 02/2022 | 03.01.01.007-2 |
| Loperamida 12 mg/dia      | 100%     | 14         | R\$ 0,06       | R\$ 0,84         | BPS, 04/2020   | BR0273264      |
| <b>CUSTO TOTAL</b>        |          |            |                | <b>R\$ 20,84</b> |                |                |

| Infecção do trato urinário | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total      | Fonte          | Código         |
|----------------------------|------------|------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Consulta médica            | 100%       | 3          | R\$ 10,00      | R\$ 30,00        | SIGTAP 02/2022 | 03.01.01.007-2 |
| Exame de urina             | 100%       | 2          | R\$ 3,70       | R\$ 7,40         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.05.001-7 |
| Urinocultura               | 100%       | 2          | R\$ 5,62       | R\$ 11,24        | SIGTAP 02/2022 | 02.02.08.008-0 |
| Levofloxacina 500 mg       | 100%       | 3          | R\$ 0,59       | R\$ 1,77         | BPS, 04/2020   | BR0305270      |
| <b>TOTAL</b>               |            |            |                | <b>R\$ 50,41</b> |                |                |

### 4) Custo médio do transplante de coração

|                                               | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte          | Código         |
|-----------------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Avaliação de possível doador                  | 100%     | 1          | R\$ 215,00     | R\$ 215,00  | SIGTAP 02/2022 | 05.06.01.005-8 |
| Provas cruzadas em doador falecido            | 100%     | 1          | R\$ 566,80     | R\$ 566,80  | SIGTAP 02/2022 | 05.01.04.006-4 |
| Acompanhamento de paciente no pré transplante | 100%     | 1          | R\$ 135,00     | R\$ 135,00  | SIGTAP 02/2022 | 05.06.01.004-0 |

|                                                       |      |   |               |                      |                |                |
|-------------------------------------------------------|------|---|---------------|----------------------|----------------|----------------|
| Exames para inclusão de paciente em lista de espera   | 100% | 1 | R\$ 2.468,83  | R\$ 2.468,83         | SIGTAP 02/2022 | 05.01.07.004-4 |
| Exames de pacientes em lista de espera                | 100% | 1 | R\$ 340,20    | R\$ 340,20           | SIGTAP 02/2022 | 05.01.05.004-3 |
| Coordenação de sala cirúrgica para retirada de órgãos | 100% | 1 | R\$ 200,00    | R\$ 200,00           | SIGTAP 02/2022 | 05.03.04.001-0 |
| Deslocamento de equipe para captação                  | 100% | 1 | R\$ 450,00    | R\$ 450,00           | SIGTAP 02/2022 | 05.03.04.003-7 |
| Entrevista familiar para doação (morte encefálica)    | 100% | 1 | R\$ 420,00    | R\$ 420,00           | SIGTAP 02/2022 | 05.03.04.005-3 |
| Retirada de coração para transplante                  | 100% | 1 | R\$ 1.170,00  | R\$ 1.170,00         | SIGTAP 02/2022 | 05.03.03.002-3 |
| Transplante de coração                                | 100% | 1 | R\$ 57.568,91 | R\$ 57.568,91        | Tabnet, 2019   | 05.05.02.004-1 |
| Líquido de preservação de coração para transporte     | 100% | 3 | R\$ 350,00    | R\$ 1.050,00         | SIGTAP 02/2022 | 07.02.12.001-4 |
| <b>TOTAL</b>                                          |      |   |               | <b>R\$ 64.584,74</b> |                |                |

##### 5) Custo médio de acompanhamento pós transplante: mês 1 e meses subsequentes (consideradas condutas iguais)

|                                               | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte          | Código         |
|-----------------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Acompanhamento de paciente no pós transplante | 100%     | 1          | R\$ 135,00     | R\$ 135,00  | SIGTAP 02/2022 | 05.06.01.002-3 |
| Prednisona                                    | 100%     | 30         | R\$ 0,21       | R\$ 6,26    | BPS, 04/2020   | BR0267741      |
| Tacrolimo                                     | 100%     | 30         | R\$ 14,54      | R\$ 436,06  | BPS, 04/2020   | BR0268097      |
| Micofenolato sódico                           | 100%     | 30         | R\$ 6,54       | R\$ 196,06  | BPS, 04/2020   | BR0448577      |
| Dosagem de tacrolimo                          | 100%     | 4          | R\$ 52,33      | R\$ 209,32  | SIGTAP 02/2022 | 05.01.08.005-8 |
| Hemograma completo                            | 100%     | 4          | R\$ 4,11       | R\$ 16,44   | SIGTAP 02/2022 | 02.02.02.038-0 |
| Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)         | 100%     | 2          | R\$ 2,01       | R\$ 4,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.065-1 |
| Glutâmico-oxalacética (AST)                   | 100%     | 2          | R\$ 2,01       | R\$ 4,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.064-3 |
| Fosfatase Alcalina                            | 100%     | 2          | R\$ 2,01       | R\$ 4,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.042-2 |
| Gama GT                                       | 100%     | 2          | R\$ 3,51       | R\$ 7,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.046-5 |
| CPK                                           | 100%     | 2          | R\$ 2,01       | R\$ 4,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.020-1 |
| Colesterol total                              | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.029-5 |
| HDL                                           | 100%     | 2          | R\$ 3,51       | R\$ 7,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.027-9 |
| LDL                                           | 100%     | 2          | R\$ 3,51       | R\$ 7,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.028-7 |
| Triglicerídeos                                | 100%     | 2          | R\$ 3,51       | R\$ 7,02    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.067-8 |
| Ácido Úrico                                   | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.012-0 |
| Glicose                                       | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.047-3 |
| Hemoglobina glicosilada                       | 100%     | 2          | R\$ 7,86       | R\$ 15,72   | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.050-3 |
| TSH                                           | 100%     | 2          | R\$ 8,96       | R\$ 17,92   | SIGTAP 02/2022 | 02.02.06.025-0 |
| T4 livre                                      | 100%     | 2          | R\$ 11,60      | R\$ 23,20   | SIGTAP 02/2022 | 02.02.06.038-1 |
| Proteína C reativa                            | 100%     | 2          | R\$ 2,83       | R\$ 5,66    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.03.020-2 |

|                                   |      |   |            |                     |                |                |
|-----------------------------------|------|---|------------|---------------------|----------------|----------------|
| Sódio                             | 100% | 4 | R\$ 1,85   | R\$ 7,40            | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.063-5 |
| Potássio                          | 100% | 4 | R\$ 1,85   | R\$ 7,40            | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.060-0 |
| Magnésio                          | 100% | 4 | R\$ 2,01   | R\$ 8,04            | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.056-2 |
| Ureia                             | 100% | 4 | R\$ 1,85   | R\$ 7,40            | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.069-4 |
| Creatinina                        | 100% | 4 | R\$ 1,85   | R\$ 7,40            | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.031-7 |
| Exame de urina                    | 100% | 2 | R\$ 3,70   | R\$ 7,40            | SIGTAP 02/2022 | 02.02.05.001-7 |
| Antigemia para citomegalovirus    | 100% | 1 | R\$ 11,00  | R\$ 11,00           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.03.074-1 |
| Ecocardiograma transtorácica      | 100% | 1 | R\$ 39,94  | R\$ 39,94           | SIGTAP 02/2022 | 02.05.01.003-2 |
| Biópsia de endocárdio / miocárdio | 100% | 1 | R\$ 709,26 | R\$ 709,26          | SIGTAP 02/2022 | 02.01.01.014-3 |
| <b>TOTAL</b>                      |      |   |            | <b>R\$ 1.922,14</b> |                |                |

#### 6) Custo do implante de marcapasso

|                        | % uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total          | Fonte          | Código           |
|------------------------|-------|------------|----------------|----------------------|----------------|------------------|
| Implante de marcapasso | 100%  | 1          | R\$ 8.863,32   | R\$ 8.863,32         | Tabnet, 2019   | Vide comentários |
| Marcapasso cardíaco    | 100%  | 1          | R\$ 5.225,25   | R\$ 5.225,25         | SIGTAP 02/2022 | 07.02.04.041-0   |
| <b>CUSTO TOTAL</b>     |       |            |                | <b>R\$ 14.088,57</b> |                |                  |

#### 7) Custo mensal de acompanhamento do paciente com doença CV (exclui transplante, implante de marcapasso e hospitalizações) - por classe NYHA I-IV (se possível)

| NYHA I-II                             | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte          | Código         |
|---------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Consulta médica com neurologista      | 100%     | 0,17       | R\$ 10,00      | R\$ 1,67    | SIGTAP 02/2022 | 03.01.01.007-2 |
| Consulta médica com cardiologista     | 100%     | 0,17       | R\$ 10,00      | R\$ 1,67    | SIGTAP 02/2022 | 03.01.01.007-2 |
| Hemograma completo                    | 100%     | 0,17       | R\$ 4,11       | R\$ 0,69    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.02.038-0 |
| Transaminase glutâmico-piruvica (ALT) | 100%     | 0,17       | R\$ 2,01       | R\$ 0,34    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.065-1 |
| Glutâmico-oxalacética (AST)           | 100%     | 0,17       | R\$ 2,01       | R\$ 0,34    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.064-3 |
| Fosfatase Alcalina                    | 100%     | 0,17       | R\$ 2,01       | R\$ 0,34    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.042-2 |
| Gama GT                               | 100%     | 0,17       | R\$ 3,51       | R\$ 0,59    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.046-5 |
| CPK                                   | 100%     | 0,17       | R\$ 2,01       | R\$ 0,34    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.020-1 |
| Colesterol total                      | 100%     | 0,17       | R\$ 1,85       | R\$ 0,31    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.029-5 |
| HDL                                   | 100%     | 0,17       | R\$ 3,51       | R\$ 0,59    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.027-9 |
| LDL                                   | 100%     | 0,17       | R\$ 3,51       | R\$ 0,59    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.028-7 |
| Triglicerídeos                        | 100%     | 0,17       | R\$ 3,51       | R\$ 0,59    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.067-8 |
| Ácido Úrico                           | 100%     | 0,17       | R\$ 1,85       | R\$ 0,31    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.012-0 |
| Glicose                               | 100%     | 0,17       | R\$ 1,85       | R\$ 0,31    | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.047-3 |

|                                   |      |      |           |                  |                |                |
|-----------------------------------|------|------|-----------|------------------|----------------|----------------|
| Hemoglobina glicosilada           | 100% | 0,17 | R\$ 7,86  | R\$ 1,31         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.050-3 |
| Troponina                         | 100% | 0,17 | R\$ 9,00  | R\$ 1,50         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.03.120-9 |
| Sódio                             | 100% | 0,17 | R\$ 1,85  | R\$ 0,31         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.063-5 |
| Potássio                          | 100% | 0,17 | R\$ 1,85  | R\$ 0,31         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.060-0 |
| Magnésio                          | 100% | 0,17 | R\$ 2,01  | R\$ 0,34         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.056-2 |
| Ureia                             | 100% | 0,17 | R\$ 1,85  | R\$ 0,31         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.069-4 |
| Creatinina                        | 100% | 0,17 | R\$ 1,85  | R\$ 0,31         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.031-7 |
| Exame de urina                    | 100% | 0,17 | R\$ 3,70  | R\$ 0,62         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.05.001-7 |
| Eletrocardiograma                 | 100% | 0,17 | R\$ 5,15  | R\$ 0,86         | SIGTAP 02/2022 | 02.11.02.003-6 |
| Ecocardiograma transtorácica      | 100% | 0,17 | R\$ 39,94 | R\$ 6,66         | SIGTAP 02/2022 | 02.05.01.003-2 |
| Monitoramento pelo sistema Holter | 100% | 0,17 | R\$ 30,00 | R\$ 5,00         | SIGTAP 02/2022 | 02.11.02.004-4 |
| <b>TOTAL</b>                      |      |      |           | <b>R\$ 26,13</b> |                |                |

| <b>NYHA III-IV</b>                    | <b>% em uso</b> | <b>Quantidade</b> | <b>Custo unitário</b> | <b>Custo total</b> | <b>Fonte</b>   | <b>Código</b>  |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------------------|----------------|----------------|
| Consulta médica com neurologista      | 100%            | 0,5               | R\$ 10,00             | R\$ 5,00           | SIGTAP 02/2022 | 03.01.01.007-2 |
| Consulta médica com cardiologista     | 100%            | 0,5               | R\$ 10,00             | R\$ 5,00           | SIGTAP 02/2022 | 03.01.01.007-2 |
| Hemograma completo                    | 100%            | 0,5               | R\$ 4,11              | R\$ 2,06           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.02.038-0 |
| Transaminase glutâmico-piruvica (ALT) | 100%            | 0,5               | R\$ 2,01              | R\$ 1,01           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.065-1 |
| Glutâmico-oxalacética (AST)           | 100%            | 0,5               | R\$ 2,01              | R\$ 1,01           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.064-3 |
| Fosfatase Alcalina                    | 100%            | 0,5               | R\$ 2,01              | R\$ 1,01           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.042-2 |
| Gama GT                               | 100%            | 0,5               | R\$ 3,51              | R\$ 1,76           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.046-5 |
| CPK                                   | 100%            | 0,5               | R\$ 2,01              | R\$ 1,01           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.020-1 |
| Colesterol total                      | 100%            | 0,5               | R\$ 1,85              | R\$ 0,93           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.029-5 |
| HDL                                   | 100%            | 0,5               | R\$ 3,51              | R\$ 1,76           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.027-9 |
| LDL                                   | 100%            | 0,5               | R\$ 3,51              | R\$ 1,76           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.028-7 |
| Triglicerídeos                        | 100%            | 0,5               | R\$ 3,51              | R\$ 1,76           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.067-8 |
| Ácido Úrico                           | 100%            | 0,5               | R\$ 1,85              | R\$ 0,93           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.012-0 |
| Glicose                               | 100%            | 0,5               | R\$ 1,85              | R\$ 0,93           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.047-3 |
| Hemoglobina glicosilada               | 100%            | 0,5               | R\$ 7,86              | R\$ 3,93           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.050-3 |
| Troponina                             | 100%            | 0,5               | R\$ 9,00              | R\$ 4,50           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.03.120-9 |
| Sódio                                 | 100%            | 0,5               | R\$ 1,85              | R\$ 0,93           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.063-5 |
| Potássio                              | 100%            | 0,5               | R\$ 1,85              | R\$ 0,93           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.060-0 |
| Magnésio                              | 100%            | 0,5               | R\$ 2,01              | R\$ 1,01           | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.056-2 |

|                                   |      |     |           |                  |                |                |
|-----------------------------------|------|-----|-----------|------------------|----------------|----------------|
| Ureia                             | 100% | 0,5 | R\$ 1,85  | R\$ 0,93         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.069-4 |
| Creatinina                        | 100% | 0,5 | R\$ 1,85  | R\$ 0,93         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.01.031-7 |
| Exame de urina                    | 100% | 0,5 | R\$ 3,70  | R\$ 1,85         | SIGTAP 02/2022 | 02.02.05.001-7 |
| Eletrocardiograma                 | 100% | 0,5 | R\$ 5,15  | R\$ 2,58         | SIGTAP 02/2022 | 02.11.02.003-6 |
| Ecocardiograma transtorácica      | 100% | 0,5 | R\$ 39,94 | R\$ 19,97        | SIGTAP 02/2022 | 02.05.01.003-2 |
| Monitoramento pelo sistema Holter | 100% | 0,5 | R\$ 30,00 | R\$ 15,00        | SIGTAP 02/2022 | 02.11.02.004-4 |
| <b>TOTAL</b>                      |      |     |           | <b>R\$ 78,40</b> |                |                |

#### 8) Custo de fim da vida

|                                                                                    | % uso | Quantidade | Custo unitário      | Custo total         | Fonte        | Código         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|---------------------|---------------------|--------------|----------------|
| Atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares | 100%  | 1          | R\$ 8.186,01        | R\$ 8.186,01        | Tabnet, 2019 | 03.03.13.002-4 |
| <b>TOTAL</b>                                                                       |       |            | <b>R\$ 8.186,01</b> | <b>R\$ 8.186,01</b> |              |                |