

DOCUMENTO PRINCIPAL

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

**TAFAMIDIS 61MG NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
CARDIOMIOPATIA AMILOIDE ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA
(SELVAGEM OU HEREDITÁRIA), CLASSES FUNCIONAIS NYHA II e III, E
ACIMA DE 60 ANOS DE IDADE.**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do tafamidis (Vynkella®) para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS.

São Paulo

Agosto de 2023

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	7
LISTA DE QUADROS	8
LISTA DE FIGURAS.....	11
1 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DESTE DOCUMENTO.....	13
1.1 Principais diferenças entre os dossiês de incorporação	14
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	17
2.1 Introdução.....	17
2.2 Epidemiologia.....	18
2.3 Diagnóstico.....	21
2.4 Tratamento atual da doença.....	25
2.5 Necessidades médicas não atendidas.....	28
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	30
3.1 Indicação	30
3.2 Posologia e modo de administração	31
3.3 Mecanismo de ação	31
3.4 Propriedades farmacocinéticas.....	32
4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	33
4.1 Diretrizes e <i>checklist</i>	33
4.2 Objetivo	33
4.3 Método.....	33
4.4 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência.....	46
4.5 Síntese dos resultados dos principais estudos incluídos.....	48
4.6 Considerações sobre as evidências clínicas	49
5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	51
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS	52
6.1 Apresentação e objetivo	52
6.2 Método.....	53
6.3 Fonte de dados e parâmetros de efetividade	57
6.4 Dados de custo	64
6.5 Análise de sensibilidade	69
6.6 Resultados	70
6.7 Considerações sobre o modelo de custo-utilidade.....	73
7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	75
7.1 Apresentação e objetivos.....	75
7.2 Métodos	76

7.3	População elegível.....	76
7.4	Perspectiva	80
7.5	Intervenção	80
7.6	Comparadores.....	81
7.7	Horizonte de tempo	81
7.8	Custos de tratamento.....	81
7.9	Análises de sensibilidade.....	81
7.10	Resultado do impacto orçamentário	83
7.11	Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário	85
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
9	REFERÊNCIAS.....	88
	ANEXO 1. DADOS CLÍNICOS COMPLEMENTARES: ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E ESTUDO DE EXTENSÃO	97
	ANEXO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA	103
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	104
	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE.....	106
	ANEXO 5. CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA PARAMETRIZADAS	108
	ANEXO 6. MACROCUSTEIO (TOP-DOWN)	110
	ANEXO 7. REVISÃO RÁPIDA DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	115
	ANEXO 8. MÉTODO PARA OBTENÇÃO DA PREVALÊNCIA DA IC COM BASE NOS DADOS DO DATASUS	121

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: A cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM) integra o grupo de doenças amiloides raras e sistêmicas que são caracterizadas pela deposição extracelular de proteína nas estruturas cardíacas. A ATTR-CM pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (também chamadas de adquirida ou senil), sendo que em ambas, a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, tecido valvar, as artérias e coronárias. No geral, a doença provoca aumento da hospitalização, redução da qualidade de vida e morte precoce. O tafamidis 61mg/dia, bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg/dia, estabiliza cineticamente as formas selvagem e mutante da transtirretina (TTR) sob condições desnaturantes e fisiológicas, interrompendo a cascata amiloidogênica iniciada pela dissociação do tetrâmero e dobramento incorreto do monômero, sendo o único medicamento aprovado para tratamento da ATTR-CM no Brasil. Em duas avaliações anteriores, após as respectivas submissões de pedidos de incorporação do tafamidis meglumina 80mg/dia, o Comitê de Medicamentos da Conitec destacou a boa qualidade das evidências do medicamento no tratamento da ATTR-CM, mas a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e o impacto orçamentário (AIO) incremental da tecnologia deveriam ser considerados no processo de decisão. Como a empresa obteve o registro sanitário do tafamidis 61mg (1 cápsula por dia), por meio da sua comprovada bioequivalência com o tafamidis meglumina 80mg (4 cápsulas por dia), essa apresentação com maior comodidade posológica, aliada a uma proposta de preço que reduz, de forma expressiva o custo de tratamento da ATTR-CM, caracterizam esse pedido de incorporação.

Tecnologia: Tafamidis 61mg para administração de uma cápsula por dia.

Indicação proposta: Tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Preço para incorporação: O preço de incorporação proposto pela empresa contém um desconto unitário no primeiro ano em relação à submissão anterior (2022), representando uma redução no custo mensal de tratamento por paciente na ordem de 55% (R\$ 13.446,45 vs. R\$ 30.281,44). Além disso, foi proposto desconto ano a ano em relação ao preço do ano 1 para o período de cinco anos (horizonte da AIO), reduzindo-se o custo de tratamento no período, mesmo antes de qualquer aquisição do medicamento pelos gestores do SUS.

Pergunta de pesquisa (PICOS): Qual a eficácia e a segurança do tafamidis no tratamento da ATTR-CM, selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade quando comparado ao placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante?

Evidências clínicas: Foram buscados ensaios clínicos randomizados (ECR) para localizar evidências diretas do uso do tafamidis no tratamento da ATTR-CM que respondessem à pergunta estruturada previamente, usando-se o acrônimo PICOS. Dois revisores buscaram ECRs até 26 de maio de 2023 nas principais bases científicas recomendadas pelo Ministério da Saúde. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Assim, foi incluído e descrito de forma narrativa, um ECR de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança do tafamidis meglumina 80mg/dia no tratamento da ATTR-CM em seguimento de 30 meses. Como o tafamidis 61mg/dia é bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg, conforme discutido no Anexo 1 desse documento, inclusive com estudo de extensão do estudo ATTR-ACT publicado com essa formulação específica, a evidência incluída neste PTC é a do estudo pivotal denominado ATTR-ACT. Os desfechos primários priorizados foram hospitalização por causas cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e qualidade de vida (QV). Os resultados mostraram que tafamidis promove redução significativa do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos mortalidade por todas as causas (RR: 0,68; IC95%: 0,56-0,81), hospitalização por causas cardiovasculares (HR: 0,70; IC95%: 0,51-0,96), com redução importante do declínio da capacidade funcional e melhora da QV dos pacientes, com diferenças observadas depois de seis meses de exposição. Em relação aos desfechos secundários, os eventos adversos do tafamidis foram semelhantes ao placebo e, no geral, foram caracterizados por sintomas de grau leve ou não graves. Na maior parte dos casos, para os desfechos mortalidade por todas as causas e hospitalização por causas cardiovasculares, os riscos de viés, julgado pelo *Risk of Bias 2* da Cochrane, foram considerados baixos com certeza moderada a alta na evidência produzida pelo ECR, respetivamente. O risco de viés para a QV foi considerado alto devido tratar-se de autorrelato dos pacientes randomizados, com certeza moderada da evidência. Apesar de não ter sido incluído como evidência principal no PTC, os dados do estudo de extensão de 72 meses de acompanhamento dos participantes que foram incluídos no ATTR-ACT mostraram 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; IC95%: 0,44- a 0,79; p<0,001).

Avaliação econômica: Foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade (ACU), na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com ATTR-CM nas classes funcionais NYHA II ou III por um horizonte de tempo *lifetime*, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde. Os dados do estudo de extensão do ATTR-ACT foram utilizados para informar as curvas de sobrevivência do tafamidis e a do estudo ATTR-ACT para o placebo. Foram considerados os custos médicos diretos (macrocusteio, *top-down*) relativos ao tratamento e monitoramento da doença. Os desfechos avaliados foram anos de vida ganhos (LY) e anos de vida ganhos ajustado por qualidade (QALY). Os resultados da ACU indicaram que tafamidis proporciona ganhos significativos em efetividade (LY = 3,08 e QALY = 2,43), com necessidade de custos

incrementais, resultando em uma RCEI/LY de R\$ 173,1 mil e RCEI/QALY de R\$ 218,8 mil. Os resultados do modelo se mostraram robustos quando avaliados por meio de análises de sensibilidade determinística (PSA) e probabilística (DSA), sendo que a média da RCEI/QALY foi de R\$ 258 mil, com 100% das iterações de Método de Monte Carlo (MMC) no quadrante I (maior efetividade e maior custo). A redução significativa nas RCEI em relação ao modelo submetido em 2022 (relatório recomendação final do Comitê de Medicamentos Conitec nº 795/2022) é justificado pela redução de preço proposto pela empresa.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma AIO da incorporação do tafamidis 61mg no SUS, num horizonte de 5 anos, para tratar a população definida na pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS. A população elegível ao tratamento com tafamidis foi determinada por um método misto, empregando-se dados de mundo real para o cálculo da prevalência da insuficiência cardíaca (IC) a partir das bases de dados do Sistema de Informações Hospitalares e do Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS, além de dados obtidos com revisão rápida de literatura para as demais variáveis no modelo (isto é, IC, pacientes com IC com fração de ejeção preservada [ICFEP], taxa de ATTR-CM em pacientes com ICFEP). A robustez dos resultados foi avaliada por meio de DSA e PSA. A incorporação do tafamidis mostrou a necessidade de um recurso incremental de R\$ 16,3 milhões no primeiro ano da incorporação, com um impacto acumulado de R\$ 496,8 milhões em cinco anos. A DSA e a PSA, em conjunto, mostraram que os resultados no caso base são robustos. Na PSA, o impacto médio foi de R\$ 489,8 milhões em cinco anos, com 58,5% das iterações do MMC até esse valor médio. A redução significativa do impacto orçamentário incremental em relação ao modelo anteriormente apresentado (relatório recomendação final do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 795/2022) é justificada, especialmente, pela redução de preço proposto pela empresa. Vale salientar que o número pacientes estimados aumentou de 3.165 em 2022 para 3.735 em 2023 (ou seja, um aumento de 600 pacientes ou 18% no período da análise).

Considerações finais: A empresa entende que a submissão do pedido de incorporação do tafamidis 61mg é fundamental, porque não há nenhuma alternativa de tratamento da ATTR-CM no SUS, sendo o único medicamento aprovado na ANVISA atualmente no Brasil para tratamento da doença. Os pacientes diagnosticados apresentam deterioração da ATTR-CM, com internações frequentes e óbito. No sentido de contribuir para que os pacientes tenham acesso a esse tratamento, e observando-se as objeções anteriores exaradas pelo Comitê de Medicamentos da Conitec, a empresa emvidou os esforços necessários para apresentar uma proposta de preço que reduzisse a RCEI/QALY e o impacto orçamentário incremental na perspectiva do SUS; porém com um aumento de pacientes de 18% em relação à submissão de 2022.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
AL	amiloidose de cadeia leve
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PAF-TTR	Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Transtirretina
ATTR-CM	Cardiomiopatia Amiloide associada à transtirretina
ATTRh	Cardiomiopatia Amiloide associada à transtirretina hereditária
ATTRw	Cardiomiopatia Amiloide associada à transtirretina selvagem
CADTH	<i>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</i>
CM	Cardiomiopatia
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECG	Eletrocardiograma
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEP	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	Intenção de tratar
KCCQ-OS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT-proBNP	Fragmento n-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PTC	Parecer técnico-científico
QV	Qualidade de vida
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
THAOS	<i>The Transthyretin Amyloid Outcome Survey</i>
TTR	Transtirretina

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Característica dos dossiês de incorporação do tafamidis meglumina e tafamidis para o tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina submetidos ao Comitê de Medicamentos da Conitec, pela empresa.....	15
Quadro 2:	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 (42).....	23
Quadro 3:	Recomendações de uso do tafamidis no tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por sociedades médicas internacionais e nacionais.	27
Quadro 4:	Características do tafamidis, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA (6).....	30
Quadro 5.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).	33
Quadro 6.	Estudo incluído no parecer técnico científico sobre a eficácia e segurança do tafamidis 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.	40
Quadro 7.	Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer et al., 2018 (4).....	43
Quadro 8.	Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, considerando o ensaio clínico randomizado (ATTR-ACT) (4).	48
Quadro 9.	Síntese dos resultados de eficácia do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes funcionais NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade.	49
Quadro 10.	Síntese dos resultados de segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes funcionais NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade.	49
Quadro 11:	Recomendação do tafamidis no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por agências internacionais de ATS.....	51
Quadro 12.	Características da avaliação de custo-utilidade do tafamidis para o tratamento de pacientes com ATTR-CM, classes NYHA II e III, e acima de 60 anos de idade.	52

Quadro 13. Distribuição da mortalidade por classificação NYHA (subgrupo NYHA I/II)	61
Quadro 14. Distribuição da mortalidade por classificação NYHA (subgrupo NYHA III)	61
Quadro 15. Probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para tafamidis.	61
Quadro 16. Probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para placebo.	61
Quadro 17. Probabilidade mensal do recebimento de transplante cardíaco para pacientes ATTR-CM.	62
Quadro 18. Incidência e tempo médio de internação para pacientes com ATTR-CM de acordo com comparador, considerando-se os dados do ensaio clínico ATTR-ACT (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10).....	62
Quadro 19. Incidência mensal de eventos adversos de acordo com os dados do ensaio clínico ATTR- ACT (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10).	63
Quadro 20. Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da ATTR-CM.	64
Quadro 21. Preço do tafamidis 61mg aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando a informação pública de abril de 2022.	65
Quadro 22. Proposta de preço para o tafamidis 61mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos, no período de cinco anos.....	66
Quadro 23. Preço proposto para a incorporação do tafamidis 61mg no SUS, no modelo de redução anual, e o conseqüente custo de tratamento por paciente, por mês, no período de cinco anos.....	66
Quadro 24. Resumo dos custos do manejo dos eventos adversos em pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR, definido por meio de macrocusteio....	68
Quadro 25. Custos relacionados ao transplante cardíaco no Sistema Único de Saúde.	68
Quadro 26. Custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.....	69
Quadro 28. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística e probabilística.....	70
Quadro 27. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base do tafamidis 61mg no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) do tipo selvagem e hereditária, classes funcionais NYHA II e III e acima de 60 anos.	71
Quadro 29. Características do modelo de impacto orçamentário do tafamidis no tratamento de pacientes acima de 60 anos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem e hereditária.....	75

Quadro 30. Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2024 a 2029.....	80
Quadro 31. Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade determinística e probabilística no novo modelo de impacto orçamentário.....	82
Quadro 32. Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis no tratamento de pacientes acima de 60 anos com cardiomiopatia amiloide associada à ATTR selvagem e hereditária, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).....	83
Quadro . Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos ensaios clínicos randomizados relativos à pergunta PICOS.....	103
Quadro . Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.	104
Quadro . Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.	106
Quadro 36. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a IC.....	115
Quadro 37. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da IC.	115
Quadro 38. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a ICFEP.	117
Quadro 39. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da ICFEP.....	117
Quadro 40. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a ATTR-CM.....	119
Quadro 41. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da ATTR-CM.	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	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 (29).	25
Figura 2.	Vynkella® (tafamidis) interrompe a cascata amiloidogênica pela estabilização dos tetrâmeros de TTR. Adaptado de Castano et al., 2015 (77).	31
Figura 3.	Fluxograma de seleção dos estudos para o Parecer Técnico Científico sobre a eficácia e a segurança do uso tafamidis 61mg no tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina.	39
Figura 4.	Análise de mortalidade por todas as causas, segundo Maurer et al., (2018) (4).	43
Figura 5.	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) (4).	44
Figura 6.	Variação no teste de caminhada de seis minutos a partir do baseline, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer et al., (2018) (4).	45
Figura 7.	Variação na qualidade de vida (escore KCCQ-OS) a partir do baseline, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer et al., (2018) (4).	45
Figura 8.	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, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária) (4).	48
Figura 9.	Diagrama do modelo de Markov utilizado na avaliação de custo-utilidade.	55
Figura 10.	Parametrização das curvas de sobrevivência de pacientes com ATTR-CM por classificação funcional NYHA, a partir dos dados obtidos do ensaio clínico ATTR-ACT (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10). Pacientes transplantados não foram inseridos.	59
Figura 11.	Parametrização da curva de tempo em tratamento com o tafamidis (função exponencial).	63
Figura 12.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustado por qualidade).	72
Figura 13.	Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade).	73

Figura 14. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística – novo modelo de impacto orçamentário.....	84
Figura 15. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas novo impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).....	84
Figura 16. Resumo das estimativas farmacocinéticas por Lockwood et al., 2020 (87).	99
Figura 17. Curva Kaplan-Meier do tempo para mortalidade (todas as causas) no estudo ATTR-ACT (4) e em seu estudo de extensão, comparado ao modelo extrapolado para o grupo placebo, segundo Elliot <i>et al.</i> , (2022) (10).....	101
Figura 18. Extrapolação das curvas de sobrevida do braço placebo para as classes NYHA I/II (A) e NYHA III (B).	108
Figura 19. Extrapolação das curvas de sobrevida do braço tafamidis para as classes NYHA I/II (A) e NYHA III (B).	109
Figura 20. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da insuficiência cardíaca usados na elaboração da nova análise de impacto orçamentário do tafamidis meglumina para tratamento da ATTR-CM.	116
Figura 21. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da insuficiência cardíaca usados na elaboração da nova análise de impacto orçamentário do tafamidis para tratamento da ICFEP.	118
Figura 22. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da cardiomiopatia amiloide associada à TTR usados na elaboração da nova análise de impacto orçamentário do tafamidis para tratamento da ATTR-CM.	120
Figura 23. Sistemas de informação de saúde do Sistema Único de Saúde.....	121

1 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DESTE DOCUMENTO

A Pfizer Brasil Ltda. Fez duas submissões prévias (2020 e 2022) do pedido de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) do tafamidis meglumina 20mg (Vyndaquel®), na posologia de 80mg/dia, para o tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide por transtirretina (ATTR-CM), selvagem (ATTRw) ou hereditária (ATTRh), classes funcionais NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade.

A primeira submissão ocorreu em agosto de 2020 e, após a Consulta Pública (CP) de nº 70 de janeiro de 2021, na 95ª reunião ordinária do Comitê de Medicamentos Conitec, no dia 03 de março de 2021, o Comitê deliberou pela recomendação final de não incorporação do tafamidis meglumina 80mg/dia para tal indicação. À época, os membros do Comitê 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 dessa primeira decisão, a empresa fez uma ressubmissão do pedido de incorporação do tafamidis meglumina (Vyndaquel®) (80mg/dia) para o tratamento da cardiomiopatia por transtirretina (TTR) para esta mesma população de pacientes. Nessa segunda submissão, em abril de 2022, a empresa desenvolveu um novo dossiê de incorporação com vistas a endereçar as objeções apresentadas anteriormente, apresentando inclusive, nova proposta de preço, que continha um desconto significativo no primeiro ano da incorporação e descontos progressivos ao longo de cinco anos. Em novembro do mesmo ano, o Comitê de Medicamentos deliberou preliminarmente, pela não incorporação do medicamento nos termos da CP nº 77 de 04 de novembro de 2022) (2,3). Em síntese, esse posicionamento foi justificado, porque, embora fosse reconhecida que a demanda envolvia uma proposta de tratamento para uma condição clínica rara, de um produto com relevância clínica, com boa evidência científica, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) era elevada e a análise de impacto orçamentário (AIO) apresentava incertezas relacionadas à população elegível.

A fim de endereçar as objeções apresentadas pelo Comitê de Medicamentos, em resposta à CP nº 77/2022, a empresa apresentou evidências de mundo real que corroboraram as evidências clínicas oriundas do ensaio clínico randomizado (ECR) denominado ATTR-ACT (4), bem como um novo modelo de AIO, em que foram revisitadas as principais variáveis que pudessem gerar incertezas ao modelo. Adicionalmente, a empresa propôs um acordo de compartilhamento de risco e apresentou uma proposta de estudo colaborativo para

caracterização epidemiológica da ATTR-CM no país. Apesar de todos os argumentos e propostas apresentados, o Comitê de Medicamentos da Conitec manteve seu entendimento inicial e, no dia 22 de dezembro de 2022, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 177, tornou-se pública a decisão final de não incorporação do referido medicamento no SUS (5).

Paralelamente ao processo de avaliação pelo Comitê de Medicamentos da Conitec do tafamidis meglumina (Vyndaqel®), a empresa submeteu o pedido de registro sanitário do tafamidis na forma de ácido livre (Vynkella®), que na apresentação de 61mg, é bioequivalente ao tafamidis meglumina (Vyndaqel®) na dose diária de 80mg, para o tratamento da cardiomiopatia. Assim, em 16 de novembro de 2022, o registro para este novo medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (6), com o respectivo Preço Fábrica aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em maio de 2023.

Assim, por meio desse dossiê, a Pfizer submete o pleito de incorporação do tafamidis 61mg, bioequivalente ao tafamidis meglumina na dose diária de 80mg, para tratamento da população de pacientes com ATTR-CM, ATTRw ou ATTRh, classes funcionais NYHA II e III, acima de 60 anos de idade. Conforme explicado neste dossiê, esse novo medicamento proporciona melhor facilidade posológica em relação à apresentação anterior (uma cápsula diária de 61mg vs. 4 cápsulas diárias de 20mg), mantendo-se o padrão de eficácia e segurança no tratamento dessa condição clínica. Por se tratar de novo medicamento, com posologia de uma cápsula diária, e conforme explicado ao longo do texto, a empresa apresenta nova proposta de preço unitário, que reduz o custo de tratamento por paciente, em relação à segunda submissão de agosto de 2022.

1.1 Principais diferenças entre os dossiês de incorporação

No sentido de contribuir com as avaliações pelo Comitê de Medicamentos da Conitec, o Quadro 1 compara as principais características das duas submissões anteriores com a atual.

Quadro 1: Característica dos dossiês de incorporação do tafamidis meglumina e tafamidis para o tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina submetidos ao Comitê de Medicamentos da Conitec, pela empresa.

	Primeira submissão	Segunda submissão	Submissão atual
Tecnologia	Tafamidis meglumina (Vyndaquel®) em cápsulas de 20mg	Tafamidis meglumina (Vyndaquel®) em cápsulas de 20mg	Tafamidis ácido livre (Vynkella®) em cápsulas de 61mg, posologia de 61mg/dia (1 cápsula por dia)
Posologia	80mg por dia (4 cápsulas 20mg por dia)	80mg por dia (4 cápsulas 20mg por dia)	61mg por dia (1 cápsula 61mg por dia)
Pergunta de pesquisa	Qual a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classe NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, na perspectiva do SUS?	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?	Qual a eficácia e a segurança do tafamidis no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM), selvagem ou hereditária, classe funcionais NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, quando comparado ao placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante?
Evidências clínicas	<ul style="list-style-type: none"> Um ensaio clínico randomizado (ECR) fase II em duas publicações (7,8) e um ECR fase III (4) 	<ul style="list-style-type: none"> Um ECR fase II (7) um ECR fase III em duas publicações (4,9) e um estudo de longa extensão a partir do ECR fase III (10) 	<ul style="list-style-type: none"> Um ECR fase III (4)
Preço para incorporação*	<p>Tafamidis meglumina 20mg</p> <ul style="list-style-type: none"> Preço unitário: R\$ 547,89 Custo tratamento mensal: R\$ 49.310,10 	<p>Tafamidis meglumina 20mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Preço unitário ano 1: R\$ 252,35 Preço unitário ano 2: R\$ 235,52 Preço unitário ano 3: R\$ 218,70 Preço unitário ano 4: R\$ 201,88 Preço unitário ano 5: R\$ 185,05 <ul style="list-style-type: none"> Custo tratamento mensal ano 1: R\$ 30.281,44 Custo tratamento mensal ano 2: R\$ 28.262,68 Custo tratamento mensal ano 3: R\$ 26.243,92 Custo tratamento mensal ano 4: R\$ 24.225,15 Custo tratamento mensal ano 5: R\$ 22.206,39 	<p>Tafamidis ácido livre 61mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Preço unitário ano 1: R\$ 448,22 Preço unitário ano 2: R\$ 420,38 Preço unitário ano 3: R\$ 394,28 Preço unitário ano 4: R\$ 369,80 Preço unitário ano 5: R\$ 346,84 <ul style="list-style-type: none"> Custo tratamento mensal ano 1: R\$ 13.446,45 Custo tratamento mensal ano 2: R\$ 12.611,51 Custo tratamento mensal ano 3: R\$ 11.828,41 Custo tratamento mensal ano 4: R\$ 11.093,94 Custo tratamento mensal ano 5: R\$ 10.405,07
Acordo de compartilhamento de risco	Não	Sim [#]	Não
Evidências econômicas – custo-utilidade	<p>Custo utilidade</p> <ul style="list-style-type: none"> Modelo de Markov Três estados de saúde Horizonte lifetime Efetividade: ECR fase III (ATTR-ACT) Desfechos: LY e QALY 	<p>Custo utilidade</p> <ul style="list-style-type: none"> Modelo de Markov Três estados de saúde Horizonte lifetime Efetividade: ECR fase III (ATTR-ACT) Desfechos: LY e QALY 	<p>Custo utilidade</p> <ul style="list-style-type: none"> Modelo de Markov Três estados de saúde Horizonte lifetime Efetividade: ECR fase III (extensão do ATTR-ACT) Desfechos: LY e QALY

	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCEI/LY: R\$ 760 mil ▪ RCEI/QALY: R\$ 931 mil 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCEI/LY: R\$ 369,1 mil ▪ RCEI/QALY: R\$ 473,5 mil 	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCEI/LY: R\$ 173,1 mil ▪ RCEI/QALY: R\$ 218,8 mil
<p>Evidências econômicas – impacto orçamentário</p>	<p>Horizonte de cinco anos População estimada pelo método epidemiológico Estimativa de pacientes por ano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ano 1: 53 ▪ Ano 2: 169 ▪ Ano 3: 340 ▪ Ano 4: 705 ▪ Ano 5: 1.198 ▪ Total de pacientes em 5 anos = 2.465 <p>Impacto total:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ R\$ 1.457.846.398 	<p>Horizonte de cinco anos População estimada pelo método epidemiológico Estimativa de pacientes por ano#:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ano 1: 73 ▪ Ano 2: 228 ▪ Ano 3: 448 ▪ Ano 4: 908 ▪ Ano 5: 1.508 ▪ Total de pacientes em 5 anos = 3.165 <p>Impacto total:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ R\$ 910.831.911 	<p>Horizonte de cinco anos População estimada pelo método epidemiológico Estimativa de pacientes por ano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ano 1: 101 ▪ Ano 2: 299 ▪ Ano 3: 571 ▪ Ano 4: 1.129 ▪ Ano 5: 1.634 ▪ Total de pacientes em 5 anos = 3.734 <p>Impacto total:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ R\$ 496.789.998

* Em todas as submissões, considerou-se o preço sem impostos, visto que o Ministério da Saúde faz importação direta do tafamidis meglumina, pois já está incorporado no SUS para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR). # Considerando-se a proposta apresentada na consulta pública nº 77/2022. ECR: ensaio clínico randomizado; AVG: anos de vida ganhos; AVAQ: anos de vida ganhos ajustado por qualidade (AVAQ).

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 (11).

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 (12–15).

Dentre as mais de 30 proteínas amiloidogênicas conhecidas atualmente, a TTR se destaca como a principal envolvida no desenvolvimento de amiloidoses sistêmicas (11,14,16,17). As amiloidoses associadas à TTR são caracterizadas pela deposição tecidual de agregados de filamentos amiloides e podem levar a manifestações clínicas, como neuropatia periférica grave, cardiomiopatia (CM), disautonomia, entre outras lesões sistêmicas (18,19).

Especificamente sobre a manifestação cardíaca, a ATTR-CM é uma doença grave e fatal, caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides de TTR no músculo cardíaco (miocárdio), resultando em sintomas progressivos de insuficiência cardíaca (IC), aumento do risco de arritmias e anormalidades de condução (15,20–23). À medida em que a doença progride, os pacientes com ATTR-CM apresentam crescente incapacidade funcional e perda significativa da qualidade de vida (QV) (15). Geralmente, o prognóstico de pacientes não tratados é ruim, com expectativa de vida entre 2 e 6 anos a partir do diagnóstico (23). Portanto, o diagnóstico na fase inicial da doença é fundamental para a melhora do prognóstico dos pacientes (23).

A ATTR-CM pode ser classificada de acordo com o genótipo: ATTRh, causada por uma das mutações hereditárias conhecidas (autossômicas dominantes) no gene TTR, ou selvagem (também conhecida como ATTR-CM sistêmica senil ou senil), quando o paciente não apresenta mutações envolvidas com o desenvolvimento da doença (20).

A forma ATTRh 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 (20,23). A doença pode apresentar graus variáveis de IC crônica, por vezes acompanhada por

bradi/taquiarritmias e, com maior frequência, por polineuropatia. Contudo, a ATTRh pode ser de manifestação exclusivamente cardíaca (21,24).

Já a forma ATTRw é quase que exclusivamente uma doença de pacientes mais idosos, 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) (20). Além da IC, também são comuns nesta apresentação, as manifestações do sistema de condução e arritmias atriais (20).

Conforme será demonstrado na seção 2.2, 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) (25), sendo que essa doença, até recentemente, não tinha tratamento específico. Na prática clínica, o tratamento para ATTR-CM consistia no manejo sintomático da IC e na realização de transplante hepático ou cardíaco (isolado ou combinado com o hepático para algumas variantes da forma hereditária) ou melhor cuidado de suporte, sendo os atuais padrões de tratamento do SUS (26). Nesse aspecto, a introdução de um medicamento eficaz, seguro e modificador da história natural da doença, como será demonstrado no capítulo 4, 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 apresenta o pedido de incorporação do tafamidis ácido livre¹, na posologia de 61mg/dia aprovada pela ANVISA, para o tratamento da ATTR-CM em pacientes acima de 60 anos de idade, com classes funcionais NYHA II ou III.

2.2 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 (27).

Para a forma hereditária da doença, ATTRw, 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 (28,29). Por exemplo, um estudo retrospectivo de ATTR-CM realizado na França em 2023, a partir de dados registrados em uma base nacional

¹ Em todo o documento, empregou-se o termo “tafamidis” para “tafamidis ácido livre”.

entre 2011 e 2019, mostrou que, apesar de haver um aumento nas taxas de incidência neste período (de 0,6 por 100.000 em 2011 para 3,6 por 100.000 em 2019) por conta na melhora do diagnóstico da ATTR-CM, tais incidências podem ser consideradas baixas e com características de doença rara (30). Ainda na Europa, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em quatro países nórdicos, a partir de registros nacionais de base populacional, a fim de ampliar os conhecimentos epidemiológicos e de aspectos clínicos sobre a ATTR-CM (31). Os resultados demonstraram dados similares com aqueles coletados na França. Em 2018, a prevalência da ATTR-CM por 100.000 variou de 1,4 na Dinamarca a 5,0 na Suécia. Além disso, foram coletados dados de sobrevida, que demonstraram uma mediana desde o diagnóstico de 30 meses para os pacientes com ATTR-CM, sendo que a sobrevida foi significativamente menor em mulheres do que em pacientes homens (sobrevida mediana: 22 e 36 meses, respectivamente) (31).

Gilstrap *et al.*, (2019) (32) conduziram e publicaram uma análise retrospectiva, na perspectiva dos Estados Unidos da América (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 AL) em pacientes com idade ≥ 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 (IC95%, 54,3-56,0) por 100.000 pessoas-ano para prevalência, e de 8,0 casos (IC95%, 7,5-8,2) 100.000 pessoas-ano para 16,6 casos (IC95%, 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 ≥ 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 IC (33,34).

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 CM em pacientes acima dos 60 anos de idade; portanto, de maior interesse no âmbito deste documento.

Especificamente para a forma selvagem da ATTR-CM, ao avaliar o registro do tafamidis na União Europeia, com base em dados de uma população de, aproximadamente, 506 milhões pessoas, a *European Medicines Agency* (EMA) estimou uma prevalência da ATTRw de 3

casos para cada 10.000 pessoas (35), 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) (25). Evidências mais recentes têm sugerido que a ATTRw pode ser encontrada em pacientes com outras condições associadas ao envelhecimento, como IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e estenose aórtica (22).

No Brasil, o Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello 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 (36), ainda não há publicações com as estimativas da prevalência e incidência da ATTR-CM no país (36).

2.2.1 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 EUA, a frequência da Val122Ile nas populações branca e hispânica é estimada em 0,44% e 0%, respectivamente (18).

Ainda para os EUA, dados do registro *The Transthyretin Amyloid Outcome Survey* (THAOS) identificou 47 mutações TTR associadas à amiloidose ATTR hereditária (incluindo ATTR-CM e Polineuropatia Amiloidótica Familiar de TTR [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 (37).

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 (38).

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 (39).

Mais recentemente, Szor *et al.*, (2021) (40) avaliaram os dados dos pacientes com amiloidose por cadeia leve (AL) primária e ATTR acompanhados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Instituto do Câncer e Instituto do Coração), considerando-se o período de 2006 a 2021. Do total de 176 pacientes identificados, 125 foram incluídos na análise, sendo 43 (34%) diagnosticados com associado à TTR. Desse total, 28 (65%) apresentavam ATTRh, 6 (14%) apresentavam ATTRw, sendo que para 9 pacientes (21%) o *status* da mutação não estava disponível. Entre os pacientes com ATTRh, 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).

Fernandes *et al.*, (2022) (41) 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 ATTR e 22 AL. Na ATTR, 68,7% eram ATTRh e 31,3% era 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% (41).

2.3 Diagnóstico

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 (20). 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 (32) e pelo próprio posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca publicado em 2021 (42), 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 (43).

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) (32), 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 2023 (23.446.526 pessoas) (44), teríamos, no país, 12.942 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, sendo considerados os dados mais recentes do IBGE (44).

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 IC recém diagnosticada, histórico de IC 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 ATTRh (que também pode ocorrer, ocasionalmente, em pacientes com a forma selvagem da doença). (20)

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 SBC, o reconhecimento de “sinais de alerta” pode auxiliar na presunção do diagnóstico da amiloidose cardíaca nos pacientes com IC, sendo que os sinais mais relevantes estão resumidos no Quadro 2.

Quadro 2: 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 (42).

História clínica e exame físico
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
Exames de imagem
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
Pistas combinadas
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 (20). 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% (45). 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 (46–48).

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, 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 (49).

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 (50). Ruberg *et al.*, (2019) (51) 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 (29,52–54).

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 1 (29). 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 ressonância magnética cardíaca. 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 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 (29).

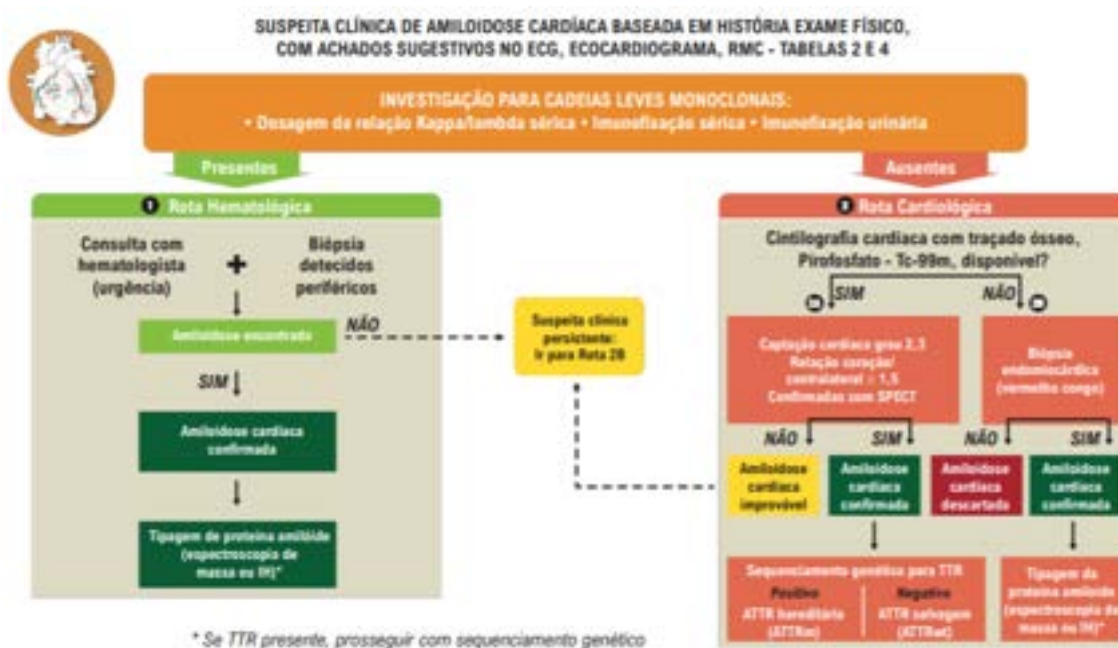


Figura 1: Representação esquemática do fluxograma para diagnóstica da cardiomiopatia associada à transtirretina (ATTR-CM) proposta pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em seu posicionamento sobre diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca publicado em 2021 (29).

É importante ressaltar que todas as tecnologias necessárias para o diagnóstico da ATTR-CM citadas acima estão incorporadas no SUS. Conseqüentemente, não há necessidade de incorporação de nenhuma tecnologia adicional para o diagnóstico ATTR-CM no SUS.

2.4 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 (20,42,55).

A) Tratamento sintomático

A importância do diagnóstico correto da amiloidose reside no fato do tratamento ser diferente das outras formas de IC. O tratamento sintomático não modifica o curso da doença, mas é recomendado como forma de minimizar o impacto das manifestações da ATTR-CM, como IC e arritmia (55,56).

Segundo as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) para IC, que inclui recomendações sobre tratamento da amiloidose cardíaca, publicadas em 2021 (57), os

diuréticos de alça constituem a base do tratamento da IC em pacientes com cardiomiopatia associada à TTR. Segundo essa mesma diretriz clínica, não há evidências que sugiram que as três terapias altamente eficazes na IC 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 dos pacientes com ATTR-CM, os sintomas e a QV em pacientes com amiloidose cardíaca. Além disso, nesses pacientes, essas classes de medicamentos são frequentemente mal toleradas, resultando em hipotensão (57).

Na classe dos diuréticos de alça, a furosemida está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e, portanto, disponível à população por meio do SUS (58).

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 ATTRw mutante preexistente (59). Ele não é indicado para pacientes com a forma selvagem da doença (20,57).

Segundo o primeiro Consenso Europeu para a PAF-TTR, (60) 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 IC em estágio final, quando é excluída a doença extracardíaca significativa (57,61). A mais recente diretriz da ESC para IC, 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 (57).

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 acometidos com a doença, além da necessidade de uso contínuo de imunossuppressores 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 imunossuppressores 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) (62) e imunossupressão ao transplante hepático no adulto (Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017) (63).

C) Tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina

O tafamidis meglumina (e o seu bioequivalente tafamidis) é o único medicamento para o tratamento específico da amiloidose cardíaca, sendo registrado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), EMA (64–66) e ANVISA (6). Assim, o medicamento 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 em tais *guidelines* estão apresentados no quadro abaixo:

Quadro 3: Recomendações de uso do tafamidis no tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por sociedades médicas internacionais e nacionais.

Agência	Recomendação	Referência
<i>European Society of Cardiology</i> (ESC)	Tratamento de pacientes com ATTR-CM selvagem e hereditária, classes NYHA I a III	(57)
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.	(57)
<i>German Cardiac Society</i> (DGK)	Recomenda-se 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.	(67)
Sociedade Canadense de Cardiologia (CCS/CHFS)	Recomenda-se o uso de tafamidis (se disponível) para tratamento de pacientes com amiloidose cardíaca ATTR e sintomas NYHA classe I-III.	(68)
Sociedade Americana de Cardiologia (AHA)	Tratamento de pacientes com doença predominantemente cardíaca selvagem e hereditária, classes NYHA I a III	(69)
<i>American College of Cardiology</i> (ACC)/ Sociedade Americana de Cardiologia (AHA)/ <i>Heart Failure Society of America</i> (HFSA)	Tratamento de determinados pacientes com ATTR-CM selvagem e hereditária, classes NYHA I a III, com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular.	(70)

2.5 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 (11). Quando se manifesta na forma de amiloidose cardíaca pode levar a um quadro de IC 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 (20). Devido à natureza progressiva da doença, iniciar um tratamento eficaz, que mude o curso da doença, é essencial para os pacientes. Cumpre informar que essa questão foi extensamente discutida previamente na 113ª reunião da Conitec (71), que discutiu a incorporação do tafamidis meglumina para pacientes com ATTR-CM, sendo que dois especialistas (um convidado externo e outro membro interno da Comissão) concordaram que, quanto mais precoce for o diagnóstico e quanto mais assertivo e rápido for o tratamento específico, melhor será o prognóstico do paciente.
- b) 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 ESC 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) (57).
- c) No relatório de recomendação preliminar elaborado pelo Comitê de Medicamentos da Conitec (CP nº 70/2020) (72), em que avaliou tafamidis meglumina para o tratamento de pacientes com ATTR-CM, apesar de citar o transplante hepático como uma opção de tratamento, reconheceu-se que este não é indicado para todos os pacientes, especialmente, na população com idade mais avançada, como a proposta no dossiê (> 60 anos) (72).
- d) No caso do transplante cardíaco, o supracitado relatório do Comitê de Medicamento informa que, apesar de disponível no SUS, somente uma população restrita de pacientes teria acesso, dada a restrição na oferta e dos

riscos envolvidos para os pacientes com idade mais avançada, como a proposta no dossiê (> 60 anos) (72).

- e) Dadas as limitações do tratamento sintomático com diuréticos de alça e, também, do transplante, nesse caso, tanto do ponto de vista clínico quanto operacional, o início do tratamento específico com tafamidis 61mg nos pacientes com ATTR-CM pode representar uma inovação para os pacientes, médicos assistentes e para o próprio sistema público de saúde.
- f) A nova formulação de tafamidis meglumina, o tafamidis ácido livre (61mg), quando usado em dose única diária, se mostrou bioequivalente ao tafamidis meglumina 80 mg/dia (4x20mg), conforme será discutido no Anexo 1. Com essa nova formulação, a administração do tafamidis é feita por via oral, uma única vez ao dia, permitindo maior comodidade posológica em um cenário onde a maior parte dos pacientes são idosos (> 60 anos de idade) e polimedicados.

Diante da relevância do tema e, pelo fato de que não há alternativa de tratamento efetivo e seguro da ATTR-CM no SUS, a empresa entende que há uma necessidade médica não atendida para o tratamento dos pacientes com essa condição clínica. Assim, a empresa acredita que a continuidade da discussão da incorporação do tafamidis é um tema relevante, atual e pode contribuir para o preenchimento de uma lacuna assistencial no SUS.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

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

Tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM), do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

Após o registro do tafamidis meglumina (Vyndaquel®) nas principais agências regulatórias internacionais, o tafamidis 61 mg (Vynkella®) para tratamento da ATTR-CM, do tipo selvagem ou hereditária obteve, também, o respectivo registro na ANVISA (em 16 de novembro de 2022), no FDA (em maio de 2019) na categoria de medicamentos órfãos (64,65) e no EMA (em fevereiro de 2020) (66).

As principais informações do tafamidis estão apresentadas no Quadro 4 de acordo com as informações presentes na bula oficial da ANVISA (6).

Quadro 4: Características do tafamidis, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA (6).

Nome comercial:	Vynkella®
Nome genérico:	Tafamidis
Apresentação:	Vynkella® 61 mg em embalagens contendo 30 cápsulas
Via de administração:	Uso oral
Uso:	Adulto
Composição:	Cada cápsula de Vynkella® contém 61 mg de tafamidis.
Excipientes:	Macrogol, polissorbato 20, povidona, butil-hidroxitolueno, gelatina (sorbitol e glicerol), óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, tinta branca Opacode®
Informação regulatória	Tafamidis 61mg é bioequivalente ao tafamidis meglumina 20mg na dose de 80mg/dia, conforme discutido no Anexo 1.

3.1 Indicação

Vynkella® (tafamidis) é indicado para o tratamento de ATTR-CM em pacientes adultos com ATTRw ou ATTRh para reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares (6).

3.2 Posologia e modo de administração

Para pacientes com ATTR-CM (proposta de incorporação), a dose recomendada é 61mg de tafamidis por via oral, uma vez ao dia (6).

É importante ressaltar que cada cápsula de 61 mg de tafamidis é bioequivalente a 80mg de tafamidis meglumina (quatro cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina) e não é intercambiável por mg (6), conforme discutido no Anexo 1.

3.3 Mecanismo de ação

Tafamidis é um derivado de benzoxazol que atua como um estabilizador seletivo 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 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 (6,73).

Desta forma, tafamidis 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 2) (74–76).

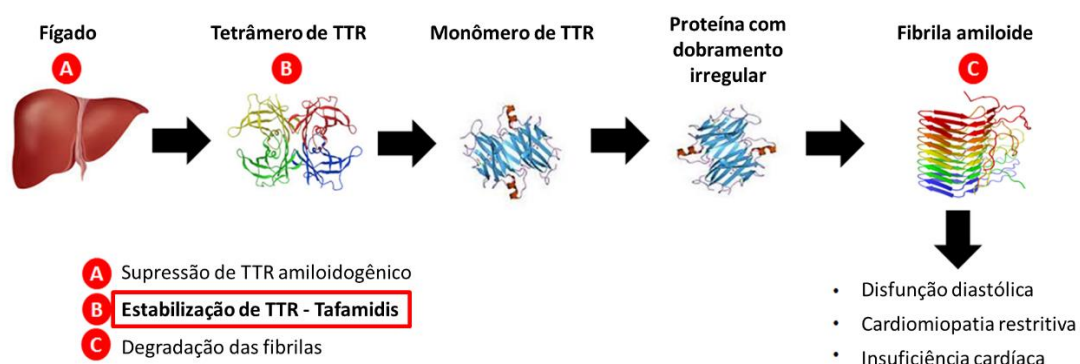


Figura 2. Vynkella® (tafamidis) interrompe a cascata amiloidogênica pela estabilização dos tetrâmeros de TTR. Adaptado de Castano *et al.*, 2015 (77).
TTR: transtirretina.

3.4 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral da cápsula de tafamidis 61mg uma vez ao dia, a concentração plasmática máxima (C_{máx}) é atingida em um tempo médio (T_{máx}) dentro de 4 horas após a administração em estado de jejum (6).

A administração concomitante de uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico alterou a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Estes resultados suportam a administração do Vynkella® com ou sem alimentos. Com base nos resultados farmacocinéticos da população, a depuração oral aparente de tafamidis é de 0,263 L/h e a meia-vida média da população é de aproximadamente 49 horas (6).

4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Diretrizes e *checklist*

O presente Parecer Técnico-Científico (PTC) seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, do Ministério da Saúde (78,79) e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e foi relatado de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) e com *checklist* de relato para o PTC presente na diretriz metodológica do Ministério da Saúde (80,81).

4.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentando na seção 2.5, o objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do tafamidis para o tratamento de pacientes com ATTR-CM (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III e acima de 60 anos de idade. As justificativas e motivações para a elaboração deste pedido de incorporação foram apresentadas no capítulo 1.

4.3 Método

4.3.1 Pergunta de pesquisa

Estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 5: Qual a eficácia e a segurança do tafamidis no tratamento da ATTR-CM, selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, quando comparado ao placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante?

Quadro 5. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]).

P - População	Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III
I - Intervenção	Tafamidis
C - Comparação	Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Primários: <ul style="list-style-type: none">• Hospitalização por causas cardiovasculares• Mortalidade por todas as causas

	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teste de caminhada de seis minutos • Eventos adversos não graves ou totais • Eventos adversos graves
Desenho de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado

4.3.2 Critérios de elegibilidade

4.3.2.1 População

Pessoas adultas com ATTR-CM, do tipo hereditária ou selvagem da doença, com idade acima de 60 anos de idade e com classificação NYHA II ou III. Essa população foi selecionada porque a ATTR-CM é uma cardiomiopatia provocada pela infiltração cardíaca de fibrilas amiloides, levando à rigidez e disfunção do órgão e, conseqüentemente, a IC progressiva, complicada por arritmias e distúrbios de condução. A sobrevivência mediana de pacientes com as formas ATTRh (idade média ao diagnóstico de 47 anos) ou ATTRw (idade média no diagnóstico de 74 anos) da doença é de 2,5 e 3,5 anos, respectivamente. Para considerar que o estudo seria elegível, foram aceitos os critérios para o diagnóstico estabelecidos pelos próprios estudos que descreviam os pacientes com “cardiomiopatia associada à transtirretina”. Ainda, não foram aplicadas restrições quanto ao sexo ou demais características dos participantes.

4.3.2.2 Intervenção

Tafamidis ácido livre administrado como uma cápsula por dia, totalizando 61mg/dia. É importante salientar que o estudo pivotal foi conduzido com tafamidis meglumina 20mg, nas posologias de 20mg e 80mg/dia. Para facilitar a administração e a adesão ao tratamento, especialmente em pacientes idosos, tafamidis 61mg, na forma de ácido livre, foi registrado como sendo bioequivalente ao tafamidis na dose de 80mg/dia. Por serem bioequivalentes em doses repetidas; portanto, intercambiáveis, ambas as formulações foram consideradas na revisão sistemática da literatura. O estudo de bioequivalência entre as doses de tafamidis 61 mg/dia e 80mg/dia está descrito e discutido no Anexo 1.

4.3.2.3 Comparadores

Visto que, atualmente, não há tratamento específico, ou seja, que mude o curso da doença, para os pacientes com ATTR-CM, considerou-se como comparadores alguma das seguintes opções: placebo ou melhor cuidado de suporte ou transplante. O SUS disponibiliza os procedimentos para a realização dos transplantes cardíaco e hepático; portanto, foram considerados além do cuidado de suporte (tratamento sintomático) e placebo.

4.3.2.4 Desfechos

Foram selecionados os seguintes desfechos primários: hospitalização por causas cardíacas, mortalidade por todas as causas e QV. Já para os desfechos secundários foram elegíveis: teste de caminhada de seis minutos, eventos adversos (EAs) não graves ou totais e EAs graves. Os desfechos primários e secundários foram escolhidos pela sua alta relevância clínica, visto que os pacientes com ATTR-CM apresentam IC progressiva, com alta taxa de hospitalização, redução da QV e óbito precoce. Considerou-se a definição dos desfechos da seguinte maneira:

- *Mortalidade por todas as causas e hospitalização por causas cardíacas*: Foi considerada uma combinação hierárquica de mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares (definidas como uma admissão não eletiva em um ambiente de cuidados intensivos para terapia médica para morbidade relacionada a doenças cardiovasculares, resultando em pelo menos 24 horas de internação). Em relação às doenças cardiovasculares, foram consideradas: IC, arritmia, infarto do miocárdio, derrame e outros eventos cardiovasculares (82).
- *QV*: Foram considerados instrumentos específicos e genéricos, tais como: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* para avaliar as limitações clínicas e funcionais de pacientes com IC; o EQ-5D-3L—um instrumento genérico de estado de saúde autoadministrado para avaliar a QV; e a *Patient Global Assessment* para avaliar o estado geral de saúde dos pacientes (82).
- *Teste de caminhada*: Foi considerado o teste de caminhada de 6 minutos e a classificação funcional NYHA. Tais medidas poderiam ser realizadas no início, em intervalos de 6 meses e no final do estudo ou no momento da descontinuação do paciente (82).
- *EAs não graves ou totais e EAs graves*: Foram selecionados, sempre que possível, os dados com período mais longo de seguimento.

4.3.3 Desenhos de estudos

Foram elegíveis ECR por se tratar do tipo de estudo mais indicado para avaliar a eficácia e a segurança de novas tecnologias em saúde, não sendo utilizados critérios de exclusão relacionados a qualidade das evidências, risco de viés ou outras características adicionais ao tipo de delineamento.

Foram excluídos os seguintes desenhos de estudos: revisões sistemáticas, análise de impacto orçamentário e modelos econômicos; revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário; revisões narrativas, integrativas ou sistemáticas; artigos de opinião; protocolos de pesquisa; *guidelines* médicos; estudos incompletos ou parciais (*brief report*), estudos que avaliaram as tecnologias em populações étnicas restritas (p.e., população japonesa).

4.3.4 Buscas por evidências

4.3.4.1 Fontes de informações e estratégias de busca

Com base na pergunta PICOS estruturada e descrita no Quadro 5, foi realizada uma busca em 26 de maio de 2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library. Os estudos foram avaliados de acordo com a pergunta PICOS e os critérios de elegibilidade descritos acima. O Anexo 2 mostra as estratégias de busca elaboradas para cada plataforma.

4.3.5 Seleção dos estudos

Inicialmente, os registros obtidos nas bases foram importados para o Endnote Desktop® versão 20 (Clarivate, Boston, EUA) com posterior remoção das duplicatas. Após, os registros foram importados para o *website* Rayyan (83), onde realizou-se a revisão dos títulos e resumos (fase 1). Os registros foram classificados por dois revisores; nos casos de divergência, um terceiro avaliador era acionado para o desempate. O processo de triagem ocorreu às cegas e em duplicata. Foram aplicados os mesmos critérios de seleção na fase 2 (avaliação dos textos completos).

4.3.6 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por um avaliador e realizada conferência por um segundo avaliador, utilizando planilha padronizada no software Microsoft Office Excel®. Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo, tempo de seguimento); características do *baseline* dos participantes do estudo (isto é, idade, gênero, etnia, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, qualidade de vida, escala de avaliação e estadiamento, dentre outras), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento, uso de terapias adjuvantes), método de mensuração dos desfechos (isto é, hospitalização por causas cardiovasculares, mortalidade por todas as causas, QV, teste de caminhada de seis minutos, EAs não graves ou totais e EAs graves), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos). Foram coletados preferencialmente os dados relacionados ao número de indivíduos avaliados por intenção de tratar (ITT), ou intenção de tratar modificada (ITT modificado), quando julgada apropriada. Foram extraídos os dados de todos os tempos de seguimento avaliados nos estudos incluídos. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para extração de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse. Caso houvesse dados que não tinham sido relatados pelos autores nos estudos incluídos, estes foram identificados como NR (não relatado) nas tabelas do presente PTC.

As métricas usadas em cada desfecho foram: risco relativo (RR) para hospitalização por todas as causas e *hazard ratio* (HR) para mortalidade (desfechos primários); e diferença de média (DM) para teste da caminhada e taxa de EAs para desfecho de segurança (desfechos secundários).

4.3.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do risco de viés dos ECR definiu-se, *a priori*, a utilização da ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0 (RoB 2.0) (84), a qual possui cinco domínios de avaliação: 'viés do processo de randomização', 'viés devido a desvios das intervenções pretendidas', 'viés devido a dados faltantes dos desfechos', 'viés na mensuração dos desfechos' e 'viés na seleção dos resultados

relatados'. Ao final da análise é realizado um julgamento geral do risco de viés a nível do desfecho para os estudos incluídos, os quais podem ser julgados como risco de viés 'baixo', com 'algumas preocupações' ou risco de viés 'alto'.

4.3.8 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A evidência relevante para pacientes e tomadores de decisão foi graduada como alta, moderada, baixa e muito baixa, considerando-se os critérios de rebaixamento (*downgrade*) da qualidade da evidência (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) (85). A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o handbook do GRADE (86).

4.3.9 Análise dos dados

Nenhuma meta-análise em pares ou de comparação indireta foi planejada, visto que não há nenhum outro medicamento específico e incorporado no SUS para tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina. Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva com quadros e figuras dos estudos primários incluídos no PTC. O tamanho do efeito do tratamento avaliado nos estudos foi apresentado pelo HR, OR, RR e DM para os desfechos primários e secundários e seus respectivos IC95%.

4.3.10 Resultados da busca

4.3.10.1 Estudos selecionados

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados com filtro para ECR, 845 registros (incluindo duplicatas) foram localizados; após a remoção de duplicatas (n=118), 727 referências tiveram seus títulos e resumos avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. Desses, 15 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra e, após essa análise, uma (01) publicação foi incluída na revisão final (Figura 3).

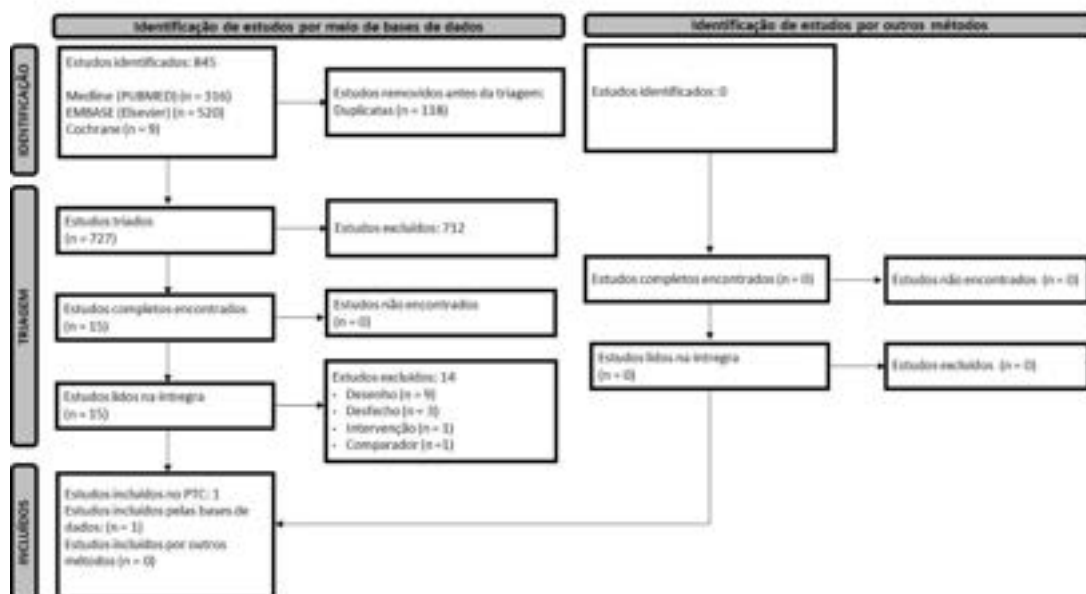


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos para o Parecer Técnico Científico sobre a eficácia e a segurança do uso tafamidis 61mg no tratamento da cardiomiopatia associada à transtirretina.

4.3.11 Caracterização dos estudos incluídos

As principais características do ECR incluído estão resumidas no Quadro 6. A seguir, está apresentada a descrição narrativa do estudo ATTR-ACT (4) que avaliou os pacientes em 30 meses de seguimento, tendo o tafamidis meglumina (80mg) como intervenção. Com base no estudo de Lockwood *et al.*, (2020) (87), em que foi demonstrada bioequivalência entre o tafamidis meglumina (80 mg) e o tafamidis ácido livre (61 mg), conforme discutido no Anexo 1, considerou-se essa como a evidência principal a ser incluída. A síntese dos resultados de eficácia está apresentada no Quadro 9 e de segurança no Quadro 10. As referências excluídas na fase de análise dos textos completos estão listadas no Anexo 3.

Quadro 6. Estudo incluído no parecer técnico científico sobre a eficácia e segurança do tafamidis 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.

Autor, estudo ano	Desenho de estudo	Local	População	Características dos participantes	Tecnologias avaliadas		Seguimento (meses)
Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)	Ensaio clínico randomizado fase III	Multicêntrico internacional (48 centros em 13 países, incluindo o Brasil)	Pacientes adultos (entre 18 e 90 anos) com ATTR-CM tipos selvagem ou hereditária, classes NYHA I, II e III	N	Intervenção: Tafamidis meglumina 20mg/dia ou 80mg/dia*		30
					Comparador: Placebo		
					264	177	
					75 (46–88)	74 (51–89)	
					241 (91,3%)	157 (88,7)	
					23 (8,7%)	20 (11,3%)	
					201 (76,1%)	134 (75,7%)	
					63 (23,9%)	43 (24,3%)	
					24 (9,1%)	13 (7,3%)	
162 (61,4%)	101 (57,1%)						
78 (29,5%)	63 (35,6%)						

ATTR-CM: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina.

* Tafamidis meglumina 80 mg é bioequivalente ao tafamidis ácido livre 61 mg, portanto, são considerados intercambiáveis (ver Anexo 1)

4.3.11.1 Síntese da metodologia do estudo incluído

Ensaio clínico ATTR-ACT

O estudo pivotal conduzido por Maurer *et al.*, (2018) (4), denominado ATTR-ACT, foi um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina (20mg/dia ou 80mg/dia) 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, óbito por todas as causas² 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)³, 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 20mg (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

² Para a análise proposta no estudo, transplante de coração e fígado e o implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica foram considerados como morte.

³ 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.

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 $\geq 80\%$ 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 receberam tafamidis, 61,4% apresentavam NYHA II e 29,5%, NYHA III. Já para o placebo, essa proporção foi de 57,1% e 35,6%, respectivamente.

4.3.11.2 Síntese dos resultados por desfecho

Hospitalização por causas cardiovasculares

Segundo análise de regressão de Poisson apresentada no ECR ATTR-ACT (4), 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; IC95%: 0,56-0,81) (4).

Óbito por todas as causas

Na análise primária hierárquica do ECR ATTR-ACT (4), que avaliou os óbitos 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 vitória⁴ foi de 1,695 (IC95%: 1,255-2,289) Quadro 7). De acordo com a análise de regressão de Cox, a mortalidade por

⁴ 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 (123). 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.

todas as causas foi menor com tafamidis meglumina do que com placebo (78/264 [29,5%] vs. 76/177 [42,9%]; HR: 0,70; IC95%: 0,51-0,96) (4).

Quadro 7. Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer *et al.*, 2018 (4).

	Número de pacientes	p valor do método Finkelstein-Schoenfeld	Razão de vitória (IC95%)	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
Tafamidis meglumina agrupado	264	<0,001	1,70 (1,26-2,29)	186 (70,5)	0,30
Placebo	177			101 (57,1)	0,46

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

As curvas de sobrevivência 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 4) (4).

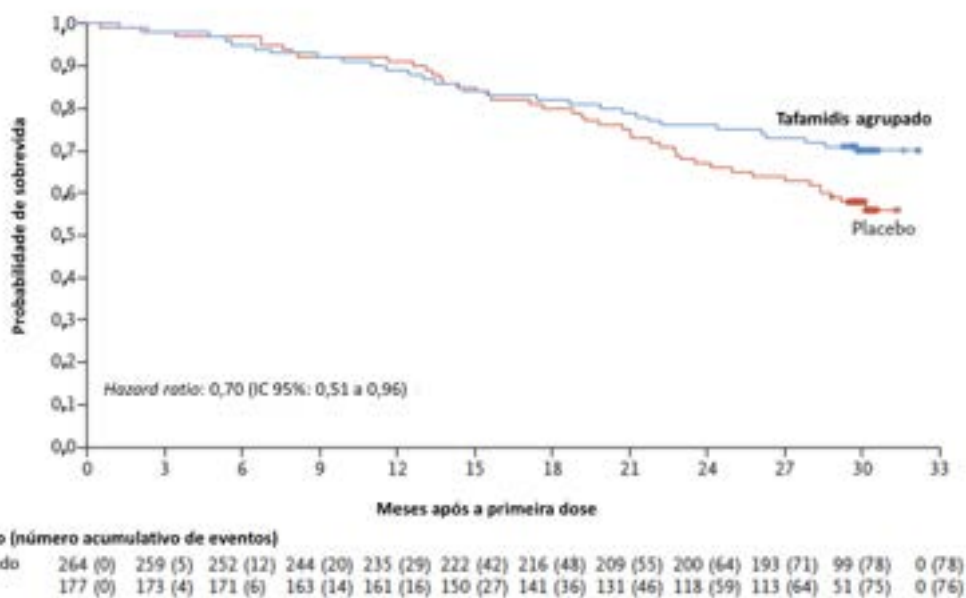


Figura 4. Análise de mortalidade por todas as causas, segundo Maurer *et al.*, (2018) (4).

IC: intervalo de confiança de 95%.

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; IC95%: 0,49-0,94), confirmando a robustez dos dados observados (4).

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 placebo⁵ (Figura 5) (4).

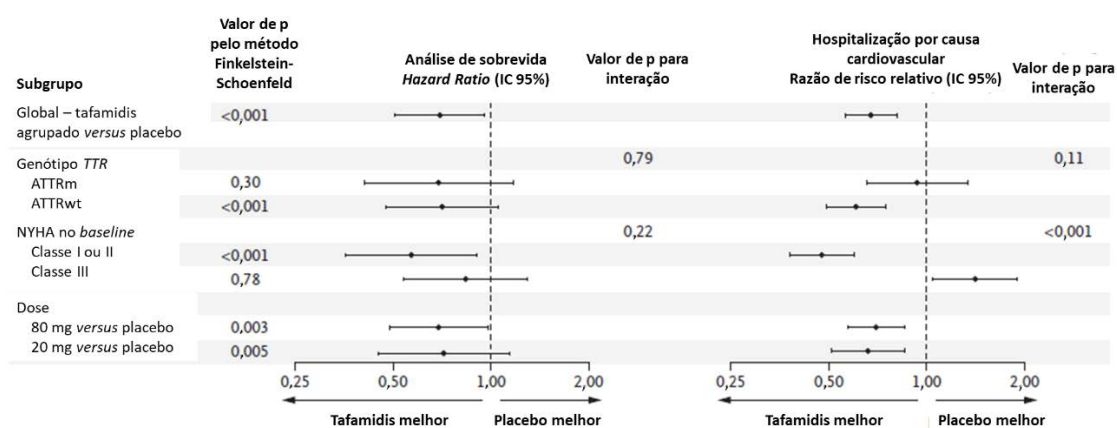


Figura 5. Resultados gerais e de subgrupo calculados com o uso do método de Finkelstein-Schoenfeld, mortalidade por todas as causas e hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares, segundo Maurer *et al.*, (2018) (4). IC: intervalo de confiança; NYHA: *New York Heart Association*.

Teste de caminhada de seis minutos

Segundo o estudo ATTR-ACT (4), tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante o teste de seis minutos, em comparação ao placebo (75,68 m [erro padrão: ± 9,24; p<0,001]), sendo as primeiras diferenças observadas no mês seis, considerando-se a avaliação de 155 pacientes no grupo tafamidis e 70 no grupo placebo (Figura 6) (4).

⁵ Esse resultado foi atribuído, possivelmente, à maior sobrevivência dos pacientes nesse estágio da doença (4).

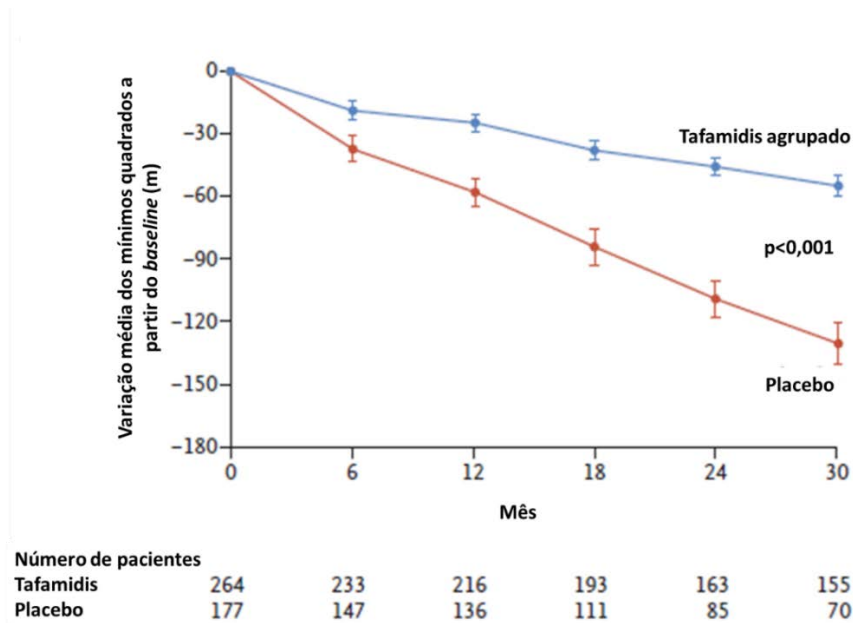


Figura 6. Variação no teste de caminhada de seis minutos a partir do *baseline*, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer *et al.*, (2018) (4).

Qualidade de vida

Tafamidis meglumina reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação ao placebo (DM: 13,65 [erro padrão: $\pm 2,13$; $p < 0,001$]), também com as primeiras diferenças observadas no mês seis, considerando-se a avaliação de 170 pacientes no grupo tafamidis e 84 no grupo placebo (Figura 7) (4).

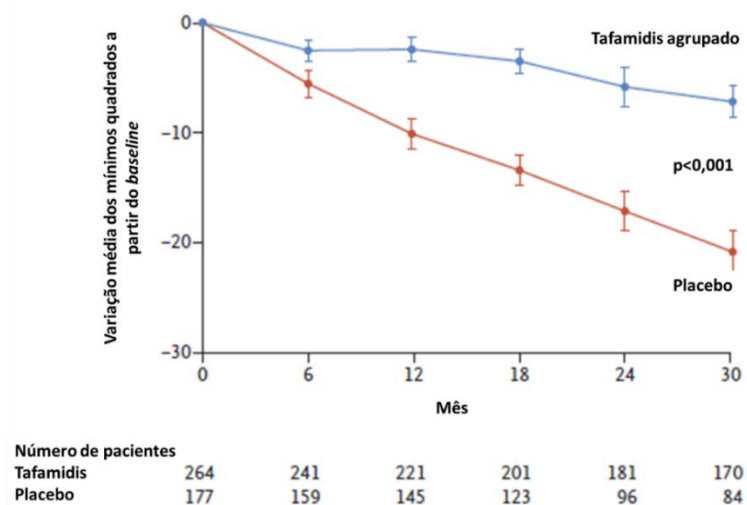


Figura 7. Variação na qualidade de vida (escore KCCQ-OS) a partir do *baseline*, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer *et al.*, (2018) (4).

Eventos adversos não graves ou totais

Segundo Maurer *et al.*, (2018) (4), o perfil de segurança do tafamidis meglumina foi similar ao do placebo, sendo que os EA foram de intensidade leve a moderada. Também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as duas doses de tafamidis meglumina. No grupo tafamidis meglumina, 98,5% (260/264) dos pacientes apresentaram pelo menos um EA comparado a 98,9% no grupo placebo (175/177).

Eventos adversos graves

No grupo tafamidis meglumina, 75,4% (199/264) dos pacientes apresentaram pelo menos um EA grave, comparado a 79,1% no grupo placebo (140/177).

Interrupção do tratamento devido aos eventos adversos

No grupo tafamidis meglumina, 21,2% (56/264) dos pacientes apresentaram pelo menos um EA grave comparado a 28,81% no grupo placebo (51/177).

4.4 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

4.4.1 Risco de viés

A avaliação do risco de viés para os desfechos primários e secundários do estudo ATTR-ACT (4) está resumida na Figura 8. 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 vs. 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 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, 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 (4), na publicação do racional e desenho do estudo (88) 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.



Figura 8. 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, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária) (4).

4.4.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos descritos no estudo ATTR-ACT (4) está apresentado no Quadro 8, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 4. 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.

Quadro 8. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, considerando o ensaio clínico randomizado (ATTR-ACT) (4).

Desfecho	Tafamidis meglumina versus placebo
Desfecho primário combinado (mortalidade por ou frequência de hospitalizações cardiovasculares - Método de Finkelstein-Schoenfeld)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidade por todas as causas	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Hospitalizações por causas cardiovasculares	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Capacidade funcional (variação no TC6min)	⊕⊕⊕○ MODERADA*
Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)	⊕⊕⊕○ MODERADA*
Incidência de quaisquer eventos adversos	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Incidência de eventos adversos graves	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Incidência de eventos adversos severos	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Interrupção do tratamento devido a eventos adversos	⊕⊕⊕○ 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.

4.5 Síntese dos resultados dos principais estudos incluídos

O Quadro 9 e Quadro 10 mostram, resumidamente, a síntese dos resultados de eficácia e segurança do tafamidis no tratamento da ATTR-CM (selvagem e hereditária), sistematizada a partir do ECR descrito anteriormente.

Quadro 9. Síntese dos resultados de eficácia do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes funcionais NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade.

Fonte	Tecnologia avaliada vs comparador	Desfecho	Tamanho do efeito (IC95%)	Direção do efeito
Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)	Tafamidis meglumina 80mg vs. placebo	Mortalidade por todas as causas	HR: 0,70 (0,51 a 0,96)	Favorável ao tafamidis meglumina
Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)	Tafamidis meglumina 80mg vs. placebo	Taxa de hospitalização por causas cardiovasculares	RR: 0,68 (0,56 a 0,81)	Favorável ao tafamidis meglumina
Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)	Tafamidis meglumina 80mg vs. placebo	Diferença na distância percorrida (teste de 6 min)	75,68m	Favorável ao tafamidis meglumina

IC: intervalo de confiança de 95%; HR: Hazard ratio, RR: Risco relativo

Quadro 10. Síntese dos resultados de segurança do tafamidis meglumina, em comparação com placebo, no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem e hereditária), classes funcionais NYHA II e III, em pacientes com 60 anos de idade.

Eventos adversos emergentes do tratamento	Tafamidis meglumina (n = 264) n (%)	Controle (n = 177) n (%)	Fonte
Número total de EAETs	3.174	2.463	Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)
Pacientes com ≥ 1 EAET	260 (98,5)	175 (98,9)	Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)
Pacientes com ≥ 1 EAET sério	199 (75,4)	140 (79,1)	Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)
Pacientes com ≥ 1 EAET grave	164 (62,1)	114 (64,4)	Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)
Pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAETs	56 (21,2)	51 (28,8)	Maurer <i>et al.</i> , (2018) (4)

EAET: evento adverso emergente do tratamento.

4.6 Considerações sobre as evidências clínicas

Conforme apresentado nesta seção, a principal fonte de evidências sobre a eficácia e segurança do tafamidis é o ensaio clínico denominado ATTR-ACT (4), que comparou este medicamento com placebo no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina. Em linha com a pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS, as evidências clínicas de eficácia e segurança do tafamidis foram sistematizadas e avaliadas para tratamento de pacientes com ATTR-CM dos tipos selvagem e hereditária, acima de 60 anos de idade, e nas classes NYHA II e III de IC, visto que há uma lacuna assistencial para tratamento desta doença, no contexto do SUS. De acordo com a ferramenta GRADE, as evidências geradas pelo ECR ATTR-ACT foram consideradas de qualidade moderada a alta.

O estudo clínico ATTR-ACT é caracterizado por ser um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, que avaliou a eficácia e segurança do tafamidis meglumina 20mg/dia e 80mg/dia, tendo o placebo como comparador, com seguimento de 30 meses. Os resultados do

citado ECR mostraram que, comparado ao placebo, tafamidis meglumina promove uma redução significativa do ponto de vista estatístico ($p < 0,001$) para os desfechos mortalidade por todas as causas (0,48 *versus* 0,70 hospitalizações por ano; RR: 0,68; IC95%: 0,56-0,81), hospitalização por causas cardiovasculares (HR: 0,70; IC95: 0,51-0,96), ambos desfechos duros que evidenciam sua eficácia no tratamento em pacientes com ATTR-CM. Também foram observadas redução do declínio da capacidade funcional e melhora da qualidade de vida no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis, em comparação ao placebo. O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi semelhante ao placebo.

O estudo ATTR-ACT foi publicado em 2018 e, apesar de ter avaliado a eficácia e segurança do tafamidis meglumina, sendo a evidência clínica que responde à pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS, o estudo clínico fase 1, aberto e randomizado do tipo cruzado (*crossover*), conduzido e publicado por Lockwood *et al.*, em (2020) (87), mostrou que o tafamidis de ácido livre (61mg/dia, em cápsula única) e o tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4x20 mg, em cápsulas) são bioequivalentes em um modelo de estado de equilíbrio estável (*steady-state*). Com base nos dados desse estudo clínico, o tafamidis ácido livre foi registrado nas agências regulatórias internacionais e na ANVISA por meio de comparação da bioequivalência com tafamidis meglumina 80mg/dia. A descrição do estudo com a respectiva avaliação crítica está apresentada no Anexo 1.

Após o registro do tafamidis ácido livre 61mg, Elliot *et al.*, (2022) (10) publicaram os resultados de um estudo de extensão (seguimento de 72 meses) do estudo clínico ATTR-ACT, sendo que os pacientes tratados originalmente com tafamidis meglumina 80mg/dia passaram a receber tafamidis ácido livre 61mg, a partir de uma emenda ao protocolo original registrado no ClinicalTrials.gov. De forma semelhante ao ATTR-ACT, tafamidis ácido livre 61mg apresentou 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; IC95%: 0,44 -0,79; $p < 0,001$). Esse estudo de extensão foi excluído do PTC, porque é uma análise *post hoc* do estudo ATTR-ACT, tendo o tafamidis meglumina como comparador, conforme discutido no Anexo 1 e justificado no Anexo 3.

Apesar de boa qualidade metodológica, a principal limitação do ECR ATTR-ACT foi o fato dos resultados terem sido agregados para os pacientes nos grupos NYHA I e II.

5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

O tafamidis foi avaliado por algumas agências internacionais de ATS para tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, cuja síntese encontra-se no Quadro 11. De todas as agências citadas abaixo, todas avaliaram a incorporação do tafamidis 61mg, exceto a CADTH que já tinha avaliado a incorporação do tafamidis meglumina 80mg/dia.

Quadro 11: Recomendação do tafamidis 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	(89)
HAS, França	Avaliado com permissão de utilização temporária para tratamento de pacientes adultos com ATTR-CM.	(90)
NICE, Reino Unido	Após avaliação, apesar de reconhecer os benefícios clínicos do tafamidis, 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; b) razão de custo-efetividade superior ao limiar definido pelo Reino Unido para incorporação de uma tecnologia em saúde.	(91)
SMC, Escócia	Após avaliação, apesar de reconhecer os benefícios clínicos do tafamidis, 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.	(92)

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

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS

6.1 Apresentação e objetivo

Os resultados da síntese de evidência descritos de forma detalhada no PTC demonstraram que, comparado ao placebo, tafamidis meglumina promove redução da mortalidade por todas as causas (RR: 0,68; IC95%: 0,56-0,81) e hospitalização por causas cardiovasculares (HR: 0,70; IC95: 0,51-0,96), ambos desfechos primários e duros que evidenciam sua eficácia no tratamento em pacientes com ATTR-CM. Também foram observadas redução do declínio da capacidade funcional e melhora da qualidade de vida no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis, em comparação ao placebo. O perfil de segurança do medicamento foi semelhante ao placebo.

A partir dos resultados clínicos descritos no PTC, foi elaborada uma análise de custo-utilidade (ACU), com modelagem de multiestado de Markov, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem Visual Basic for Applications (macro), com uma planilha padronizada, com o objetivo de avaliar a custo-utilidade do uso do tafamidis no tratamento de pacientes adultos com ATTR-CM, selvagem e hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade. Essa avaliação foi conduzida na perspectiva do SUS, seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93) e da checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* (94).

O Quadro 12 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 12. Características da avaliação de custo-utilidade do tafamidis para o tratamento de pacientes com ATTR-CM, classes NYHA II e III, e acima de 60 anos de idade.

População-alvo	Pacientes com idade \geq 60 anos diagnosticados com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Tafamidis 61mg
Comparadores	Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante
Horizonte temporal	25 anos (<i>lifetime</i>)
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (LY)

	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Médicos diretos (medicamentos, administração, hospitalização, manejo de eventos adversos, acompanhamento, transplante e dispositivos de assistência mecânica cardíaca e morte).
Moeda	Reais (R\$/BRL)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Utilidade
Tipo de modelagem	Modelo multiestado de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Premissas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> • O estado do paciente (vivo sem transplante, vivo com transplante ou morte) foi definido pelas curvas de sobrevivência do estudo clínico ATTR-ACT (4) para placebo e do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT (10) para o braço tafamidis, considerando ajuste paramétrico para extrapolação das curvas • Considerou-se ciclos mensais, seguindo a posologia da intervenção • O consumo de tratamento ao longo do tempo considerou o número de pacientes vivos e sem transplante em cada classe NYHA • Foi considerada a intensidade relativa de dose obtida do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT (10) no cálculo dos custos de tratamento. • Baseado no estudo de bioequivalência (Anexo 1), considerou-se que tafamidis meglumina 80mg/dia ou tafamidis ácido livre 61mg são tecnologias bioequivalentes.

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

Utilizou-se como base a população do estudo clínico ATTR-ACT (4). Assim, a coorte hipotética foi composta de pacientes com idade ≥ 60 anos diagnosticados com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III. As justificativas para a escolha desta população estão apresentadas no item 4.3.2.1 do capítulo 4.

6.2.2 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, sob coordenação nacional do Ministério da Saúde (93).

6.2.3 Intervenção

Tafamidis ácido livre administrado como uma cápsula por dia, totalizando 61mg/dia. Conforme discutido no PTC e no anexo 1, essa apresentação é bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg/dia, cuja eficácia e segurança foram avaliadas pelo estudo ATTR-ACT (4).

6.2.4 Comparadores

Visto que, atualmente, não há tratamento específico, ou seja, que mude o curso da doença, para os pacientes com ATTR-CM, considerou-se como comparadores alguma das seguintes opções: placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante. O SUS disponibiliza os procedimentos para a realização dos transplantes cardíaco e hepático; portanto, eles foram considerados, além do cuidado de suporte (tratamento sintomático) e placebo.

6.2.5 Desfechos considerados – medidas de efetividade

Os desfechos clínicos considerados foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (LY), sendo estimadas as RCEI para tafamidis em comparação ao placebo ou melhor cuidado de suporte ou transplante.

6.2.6 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 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 subestados, de acordo com os estágios da classificação NYHA. Já o “estado vivo e transplantado de coração” é subdividido em 2 subestados, 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 9.

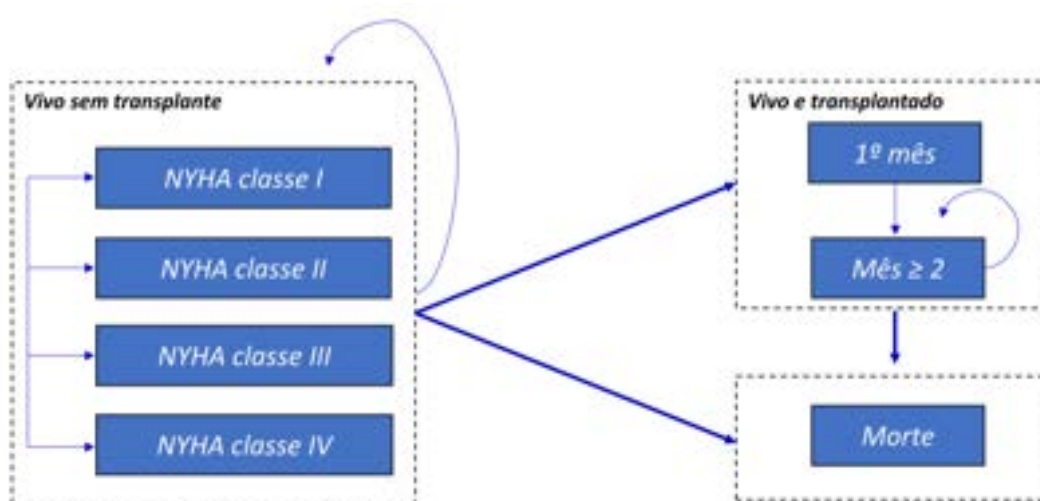


Figura 9. Diagrama do modelo de Markov utilizado na avaliação de custo-utilidade.

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 ATTR-ACT, bem como no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT (4,10). 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) (95).
- **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 absoritivo).

6.2.7 Horizonte temporal

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, o horizonte temporal deve refletir a história natural da doença (96). Nesse sentido, 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, sendo a atual situação do SUS (4).

6.2.8 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 (96).

6.3 Fonte de dados e parâmetros de efetividade

A efetividade atribuída ao tratamento com tafamidis foi determinada no modelo por meio da distribuição dos pacientes por estado de saúde. Para cada um dos estados de saúde, foram utilizadas as estimativas de sobrevivência e incidência de hospitalizações, de acordo com os resultados do estudo ATTR-ACT (4), para o braço placebo, e do estudo de extensão de longo prazo do estudo ATTR-ACT (10) no caso dos pacientes no braço tafamidis.

De modo geral, todos os pacientes que iniciam vivos no modelo têm a probabilidade de se manterem no 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 (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10). Pacientes vivos e sem transplante têm, a cada ciclo, uma probabilidade de receber um transplante cardíaco passando assim, para o estado “vivo e transplantado”, no qual terá uma probabilidade de sobrevivência apropriada ao novo estado de saúde (4).

6.3.1 Sobrevida

O modelo assume a mortalidade por todas as causas extraída dos dados internos do estudo ATTR-ACT e dos dados internos do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT (até 84 meses: *cut-off* de ago/2021), uma vez que esses dados representam os dados de acompanhamento mais longos para pacientes com ATTR-CM que tomaram tafamidis 61 mg. Os dados foram estratificados de acordo com a classe NYHA. É importante salientar que nos estudos, 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.

Além disso, os dados internos do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT foram utilizados para informar as curvas de sobrevida somente dos pacientes tratados com tafamidis, uma vez que, na extensão estudo, os pacientes com placebo que completaram o estudo pivotal ATTR-ACT poderiam realizar o “*crossover*” e iniciar o tratamento com tafamidis (10). Como a análise de custo-utilidade apresentada busca uma comparação de tafamidis vs. placebo, os dados do placebo do estudo de extensão produziram resultados de custo-utilidade imprecisos. Portanto, para o braço placebo, foram utilizados os dados de até 30 meses obtidos do estudo ATTR-ACT (4). Uma vez que as curvas de sobrevida específicas de cada tratamento divergiram já aos 18 meses da primeira dose, não houve preocupação em usar mais tempo de seguimento para o tafamidis do que para placebo.

As curvas de sobrevida foram extrapoladas para um período maior (300 meses ou 25 anos – horizonte desta ACU) do que aquele de seguimento dos estudos por meio de funções paramétricas de sobrevivência. 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, fornecessem 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). Dessa forma, considerou-se os seguintes ajustes para cada classe NYHA:

- **NYHA II:** Para o braço tafamidis, com base na avaliação visual e com exceção da curva exponencial, todas as extrapolações se alinharam bem com os dados de Kaplan–Meier (KM) do subgrupo NYHA I/II. As extrapolações por meio das curvas exponencial, log-normal, log-logística, gama e gama generalizada foram clinicamente implausíveis para NYHA I/II, pois essas curvas não atingiram 0% de sobrevida e/ou excederam a mortalidade geral da população. Portanto, o ajuste estatístico relativo foi avaliado entre as curvas de Weibull e Gompertz como as únicas funções clinicamente plausíveis para os da curva de NYHA I/II. Entre essas duas curvas, foi selecionada a curva Weibull, uma vez que esta apresentou o melhor ajuste estatístico (menores AIC e BIC). Atribuindo a mesma metodologia,

usando uma abordagem sistemática, a curva de Gompertz foi selecionada para o braço placebo na classe NYHA I/II, pois esta distribuição previu uma sobrevida clinicamente plausível para a população de pacientes e forneceu o melhor ajuste estatístico aos dados KM (ou seja, AIC e BIC mais baixos).

- **NYHA III:** Considerando o mesmo racional utilizado para o subgrupo NYHA I/II, ou seja, considerando o melhor ajuste estatístico entre as curvas de extrapolação clinicamente plausíveis, para o subgrupo NYHA III, a curva exponencial foi selecionada para o braço tafamidis, enquanto a curva Weibull foi selecionada para o braço placebo.

As demais curvas avaliadas na análise dos dois subgrupos, que não apresentaram o melhor ajuste, estão apresentadas no Anexo 5. Portanto, a Figura 10 apresenta as curvas de sobrevida dos pacientes com ATTR-ACT, estratificadas por classificação NYHA I, II e III.

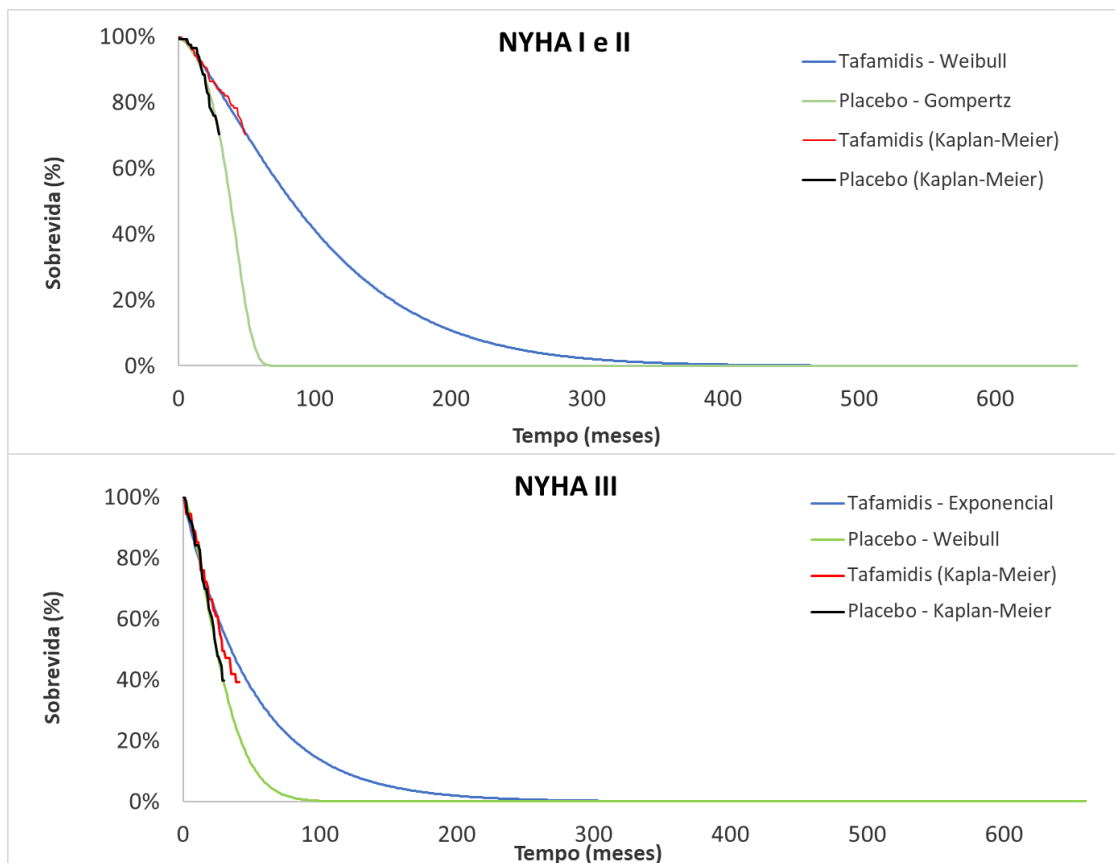


Figura 10. Parametrização das curvas de sobrevida de pacientes com ATTR-CM por classificação funcional NYHA, a partir dos dados obtidos do ensaio clínico ATTR-ACT (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10). Pacientes transplantados não foram inseridos.

6.3.2 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, foram utilizados os percentuais de pacientes em cada classe NYHA do estudo de extensão de longo prazo do estudo ATTR-ACT, 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, o número de pacientes em cada classificação NYHA (no ciclo $n+1$) foi determinado em um processo de duas etapas. A etapa 1 removeu pacientes mortos no ciclo “ n ” de acordo com a classificação NYHA, de forma que não foi assumido um risco igual de morte entre as classificações NYHA. O Quadro 13 e o Quadro 14 apresentam a distribuição da probabilidade de mortalidade por classe NYHA determinada pelos dados do estudo ATTR-ACT para o braço placebo e do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis, de acordo com o subgrupo da análise (NYHA I/II e NYHA III). A etapa 2 fez a transição dos pacientes vivos para uma das classes NYHA no ciclo $n+1$, sendo que os pacientes poderiam permanecer na mesma classe ou transitar para uma das outras 3 classes NYHA através de uma matriz de probabilidades de transição (Quadro 15 e Quadro 16), calculada com base na dinâmica dos pacientes entre as classes NYHA.

Sendo assim, no primeiro momento são utilizados os dados de sobrevivência, apresentados na seção 6.3.1. Já para o segundo estado, foi utilizada uma matriz de transição 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.

Quadro 13. Distribuição da mortalidade por classificação funcional NYHA (subgrupo NYHA I/II)

Classe NYHA	Mortalidade – Tafamidis	Mortalidade – Placebo
NYHA I	6,8%	3,0%
NYHA II	38,6%	57,6%
NYHA III	47,7%	33,3%
NYHA IV	6,8%	6,1%

NYHA: *New York Heart Association.*

Quadro 14. Distribuição da mortalidade por classificação funcional NYHA (subgrupo NYHA III)

Classe NYHA	Mortalidade – Tafamidis	Mortalidade – Placebo
NYHA I	0,0%	2,6%
NYHA II	6,1%	5,3%
NYHA III	87,9%	81,6%
NYHA IV	6,1%	10,5%

NYHA: *New York Heart Association.*

Quadro 15. Probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para tafamidis.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	0,990	0,009	0,001	0,000
NYHA II	0,002	0,995	0,003	0,000
NYHA III	0,000	0,005	0,995	0,001
NYHA IV	0,000	0,000	0,000	1,000

NYHA: *New York Heart Association.*

Quadro 16. 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.

6.3.3 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, utilizou-se a probabilidade mensal de receber um transplante cardíaco a partir dos dados de 2022 da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), que verificou que a taxa de transplante do órgão foi de 1,7 por milhão de pessoas por ano (97). Com base nesta estimativa, a taxa de transplante mensal de órgãos é de $1,42 \times 10^{-7}$ (Quadro 17).

Quadro 17. Probabilidade mensal do recebimento de transplante cardíaco para pacientes ATTR-CM.

Parâmetro	Valor
Transplante de coração (por milhão) em 2022	1,7
Probabilidade em meses (98)	$1-(1,7/10^6)(1/12) = 1,42 \times 10^{-7}$

6.3.4 Tempo médio de internação

A partir dos dados do estudo ATTR-ACT e dos dados do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT, foi possível estimar o tempo médio de internação dos pacientes tratados com tafamidis e placebo, bem como a incidência de internações para ambos os grupos Quadro 18. Esses dados foram utilizados para calcular o custo total com as internações entre as duas estratégias de tratamento (tafamidis e sintomático), em todo o horizonte da análise.

Quadro 18. Incidência e tempo médio de internação para pacientes com ATTR-CM de acordo com comparador, considerando-se os dados do ensaio clínico ATTR-ACT (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10).

Causa da Hospitalização	Parâmetro	Tafamidis	Placebo
Causas cardiovasculares	Tempo médio de internação	9,0 dias	9,6 dias
	Probabilidade mensal	2,9%	5,7%
Todas as causas	Tempo médio de internação	7,6 dias	8,7 dias
	Probabilidade mensal	6,1%	9,0%

6.3.5 Taxa de descontinuação do tratamento

O tempo em tratamento foi modelado conforme dados de pacientes em tratamento com tafamidis durante do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT (10). 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 11).

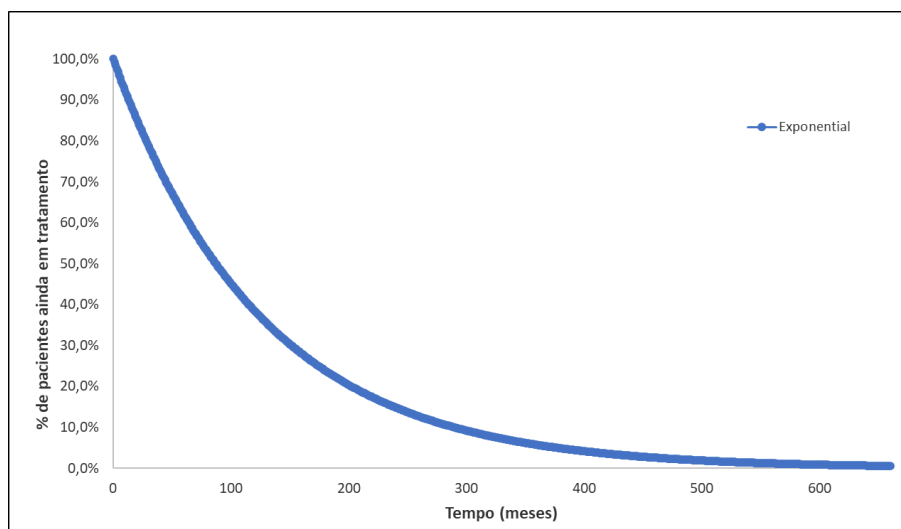


Figura 11. Parametrização da curva de tempo em tratamento com o tafamidis (função exponencial).

6.3.6 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 (4). A Quadro 19 apresenta a incidência dos eventos por tipo de tratamento.

Quadro 19. Incidência mensal de eventos adversos de acordo com os dados do ensaio clínico ATTR- ACT (4), para o braço placebo, e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT para o braço tafamidis (10).

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

6.3.7 Dados de utilidade

Para determinar os ganhos em termos de 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 (4), a partir da do instrumento EQ-5D-3L (instrumento para medida de QV reportada pelos pacientes) em cinco dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão) e três níveis de cada problema (nenhum problema, problemas moderados e problemas extremos) (). Os dados de utilidade usados no modelo econômico estão apresentados na Quadro 20.

Quadro 20. Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da ATTR-CM.

Classificação	Utility
NYHA I	0,845
NYHA II	0,785
NYHA III	0,606
NYHA IV	0,389
Paciente transplantado (99)	0,760

NYHA: *New York Heart Association*.

6.4 Dados de custo

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição direta do tafamidis 61mg, acompanhamento do paciente, custo do manejo dos EAs, custo da hospitalização, custo do transplante cardíaco, custo do monitoramento de rotina e custo de fim de vida. Esses dados foram sistematizados da seguinte maneira, cujos detalhes estão mostrados na sequência.

- a) *Custo do tratamento da ATTR-CM*: Considerou-se o modelo de preço reduzido proposto pelo fabricante para o tafamidis 61mg.
- b) *Custo do monitoramento dos EAs*: Calculado por meio de macrocusteio, a partir das frequências de EA encontradas na literatura 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 no período de janeiro a maio de 2023, a partir do procedimento 03.03.13.002-4 (atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares).

6.4.1 Preço para incorporação do tafamidis 61mg no tratamento da ATTR-CM 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 no SUS no tratamento da ATTR-CM, selvagem e hereditária, classes NYHA II e III, a empresa propõe um modelo que prevê uma redução anual (a cada 12 meses) do preço do medicamento, a partir do preço proposto para o primeiro ano da incorporação, nos termos apresentados na sequência.

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.

A. Preço Fábrica definido pela CMED

A título de referência, o Quadro 21 mostra os preços aprovados pela CMED, por apresentação e unitário (cápsula), para o tafamidis 61mg, considerando-se a informação oficial publicada em julho de 2023.

Quadro 21. Preço do tafamidis 61mg 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 61 mg	R\$ 38.600,95	R\$ 30.290,17	R\$ 1.286,70	R\$ 1.009,67

* Caixa contendo 30 cápsulas

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

É fundamental deixar claro que todos os preços apresentados e utilizados nos modelos econômicos (ACU e AIO) estão **sem impostos**, porque assim como o tafamidis meglumina 20mg é adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, via importação direta, a mesma modalidade deve acontecer para o tafamidis 61mg. Nesse sentido, o custo de aquisição do tafamidis 61mg, via importação direta, será sem impostos (ICMS e PIS/COFINS).

Todavia, se alguma aquisição ocorrer por meio da Pfizer Brasil, devem ser aplicados os respectivos impostos (ICMS e PIS/COFINS) 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 61mg

Os preços propostos para a incorporação do tafamidis 61mg estão apresentados no Quadro 22 e Quadro 23. 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.

Quadro 22. Proposta de preço para o tafamidis 61mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos, no período de cinco anos.

Medicamento	Ano*	Preço unitário proposto pela empresa	Desconto em relação ao preço da proposta do ano anterior
Tafamidis 61mg	1	R\$ 448,215	-
	2	R\$ 420,38	6,21%
	3	R\$ 394,28	6,21%
	4	R\$ 369,80	6,21%
	5	R\$ 346,84	6,21%
Média		R\$ 395,90	6,21%

* Considerando o período de 12 meses completos

Quadro 23. Preço proposto para a incorporação do tafamidis 61mg no SUS, no modelo de redução anual, e o consequente custo de tratamento por paciente, por mês, no período de cinco anos.

Medicamento	Posologia	Preço proposto pela empresa (sem imposto)		
		Ano**	Preço unitário	Custo tratamento mensal*, por paciente
Tafamidis 61mg	1 cápsula por dia, tratamento contínuo	1	R\$ 448,22	R\$ 13.446,45
		2	R\$ 420,38	R\$ 12.611,51
		3	R\$ 394,28	R\$ 11.828,41
		4	R\$ 369,80	R\$ 11.093,94
		5	R\$ 346,84	R\$ 10.405,07
Média		R\$ 395,90	R\$ 11.877,08	

* Embalagem com 30 cápsulas de tafamidis 61mg, suficientes para tratamento mensal de um paciente considerando um mês com 30 dias;

** Considerando o período de 12 meses completos

O preço proposto para a incorporação do tafamidis 61mg é, no ano 1, muito similar ao custo de tratamento mensal por paciente em relação ao custo de tratamento da PAF-TTR com tafamidis meglumina 20mg/dia, considerando-se o preço unitário praticado no âmbito do contrato nº 174/2023. Ao preço unitário do tafamidis meglumina 20mg de USD 89,704 ou R\$ 436,297⁶, o custo de tratamento mensal da PAF-TTR é de R\$ 13.088,92 *versus* R\$ 13.446,45 nesta proposta. A partir do ano 2 da incorporação, o custo de tratamento da ATTR-CM já será menor, considerando-se os preços propostos e apresentados no Quadro 22 e Quadro 23. Lembrando-se que o custo de tratamento da ATTR-CM com tafamidis meglumina corresponde ao uso de 4 cápsulas de 20mg/dia.

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 Comitê de Medicamento da Conitec e a consequente incorporação pelo Ministério da Saúde do tafamidis 61mg por meio de portaria editada pela SECTICS/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 SECTICS são instrumentos legalmente hábeis a impor condições para a incorporação de medicamentos, podendo condicionar a incorporação do tafamidis 61mg à observância do modelo econômico-financeiro previsto nesta proposta.

⁶ Considerando-se uma cotação média dos últimos 60 dias de R\$ 4,8637, a partir da divulgação do Banco Central no período de 11 de maio de 2023 a 03 de agosto de 2023.

- 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.

6.4.2 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 de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS (SIGTAP). Os custos por evento podem ser observados na Quadro 24 e detalhados no Anexo 6.

Quadro 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	Fonte
Diarreia	R\$ 25,88	Macrocusteio, Anexo 6
Infecção do trato urinário	R\$ 49,09	

6.4.3 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 Quadro 25 apresenta os custos relacionados ao transplante de coração, sendo que o detalhamento está mostrado no Anexo 6.

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

Descrição	Custo por evento	Fonte
Transplante de coração	R\$ 64.937,04	Macrocusteio, Anexo 6
Acompanhamento – 1º mês	R\$ 1.493,00	
Acompanhamento – mês ≥ 2	R\$ 1.493,00	

6.4.4 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

Quadro 26 apresenta os custos relacionados ao acompanhamento, sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 6.

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

Classe	Custo mensal	Fonte
NYHA I	R\$ 31,40	Macrocusteio, Anexo 6
NYHA II	R\$ 31,40	
NYHA III	R\$ 92,36	
NYHA IV	R\$ 92,36	

NYHA: *New York Heart Association*.

6.4.5 Custo de fim de vida

O custo de fim da vida foi estimado a partir do valor médio de R\$ 4.689,89 para o ano de 2023 (janeiro a maio) 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.

6.5 Análise de sensibilidade

6.5.1 Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade univariada (DSA) 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 arbitrária de +/-20% para todas as variáveis incluídas na análise, exceto para os dados de *utility* (Quadro 27). Neste caso específico,

a *utility* foi variada de acordo com os dados obtidos de um estudo brasileiro, conduzido para avaliar a QV em pacientes acima de 60 anos com IC (100,101).

6.5.2 Análise de sensibilidade probabilística

Levando-se em consideração as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística (PSA) 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 Método Monte de Carlo (MMC). Os parâmetros avaliados na PSA e seus respectivos intervalos de variação estão apresentados no Quadro 27.

Quadro 27. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística e probabilística.

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

CV: cardiovascular; NYHA: New York Heart Association.

6.6 Resultados

6.6.1 Caso-base

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 QALY e LY). Conforme mostrado na Quadro 28 o uso de tafamidis 61mg/dia proporciona ganhos significativos em termos de QALY (2,43) com custos incrementais, o que resulta em uma RCEI/QALY de aproximadamente R\$ 218,77 mil.

Quadro 28. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base do tafamidis 61mg no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR (ATTR-CM) do tipo selvagem e hereditária, classes funcionais NYHA II e III e acima de 60 anos.

Tecnologia	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI/	
		LY	QALY	Custo	LY	QALY	LY	QALY
Tratamento sintomático	R\$ 10.005,09	1,84	2,62	-	-	-	-	-
Tafamidis 61mg	R\$ 542.417,54	4,27	5,69	R\$ 532.412,45	3,08	2,43	R\$ 173.132,36	R\$ 218.771,40

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; LY: anos de vida ganho; QALY: anos de vida ganho ajustado por qualidade,

6.6.2 DSA

Os resultados da DSA estão apresentados no diagrama de tornado da Figura 12. Os dados de *utility* do tafamidis foi a variável com maior impacto do resultado da RCEI/QALY, mas sem mostrar diferença expressiva em relação ao caso-base.

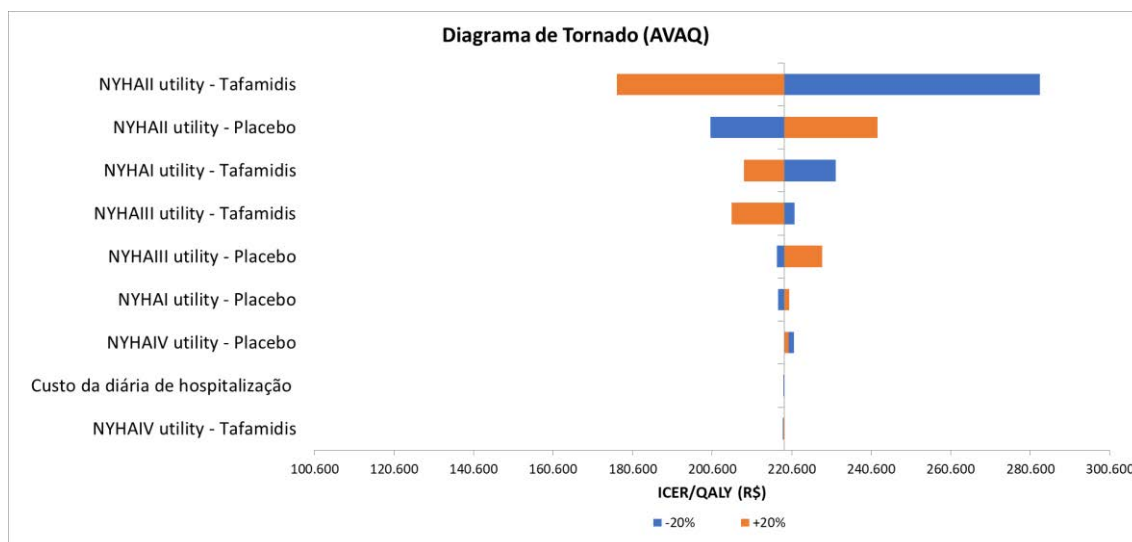


Figura 12. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustado por qualidade).

6.6.3 PSA

Os resultados estão apresentados no plano de RCEI da Figura 13. De acordo com os resultados da PSA, 100% das iterações permaneceram no quadrante I (maior custo e maior efetividade). A RCEI por QALY média das simulações foi de R\$ 258.072,41, sendo os resultados próximos aos encontrados no caso-base.

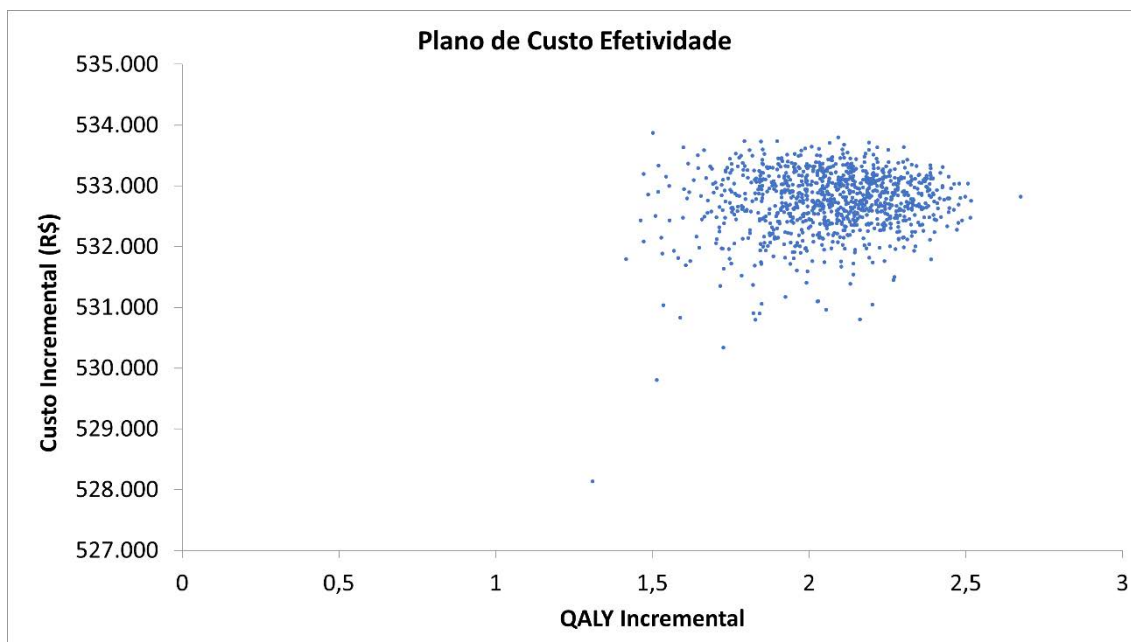


Figura 13. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade).

6.7 Considerações sobre o modelo de custo-utilidade

Os dados de efetividade inseridos no modelo foram obtidos do estudo clínico ATTR-ACT (4) que avaliou o tafamidis meglumina para a população de interesse, ou seja, pacientes adultos com ATTR-CM (selvagem e hereditária), classes NYHA II e III. Os dados mostraram que pacientes tratados com tafamidis 61mg apresentaram uma redução de mortalidade por todas as causas de 30% (HR: 0,70; IC95%: 0,51-0,96) e redução de hospitalização por causas cardiovasculares de 32% (HR: 0,68; IC95%: 0,56-0,81) em relação ao placebo, para um tempo médio de acompanhamento de 30 meses. Conforme discutido no Anexo 1, o tafamidis 61mg, quando avaliado por teste de doses repetidas, é bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg/dia, formulação avaliada no ATTR-ACT (87). Após a confirmação da bioequivalência, a eficácia e segurança do tafamidis 61mg foi avaliada por meio de um estudo de extensão (72 meses de seguimento), a partir do estudo ATTR-ACT, conforme explicado no Anexo 1. Esse estudo demonstrou uma redução da mortalidade por todas as causas ainda mais significativa, sendo de 44% para pacientes na classe funcional NYHA I e II (HR:0,56; IC95%: 0,38-0,82) e de 35% para NYHA III (HR: 0,65; IC95%: 0,41–1,01) (10).

Dessa forma, utilizou-se os dados do estudo de extensão para a parametrização das curvas de sobrevida dos pacientes tratados com tafamidis 61mg no modelo econômico. Quando os dados de efetividade e custos do tafamidis foram comparados com o tratamento padrão da doença, por meio de uma ACU, tendo LY e QALY como desfechos, pôde-se perceber que

tafamidis proporciona ganhos significativos em termos de efetividade (LY = 3,08 e QALY = 2,43) com custos incrementais, sendo que a RCEI por QALY é de, aproximadamente, R\$ 218,77 mil.

É importante salientar que, conforme mostrado pela curva de sobrevida, ao proporcionar ganhos clínicos, o paciente ficará mais tempo em tratamento com tafamidis 61mg 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 61mg é o fator que justifica a menor RCEI/QALY e RCEI/LY em relação aos modelos apresentados pela empresa em agosto de 2020 e abril de 2022 para o tafamidis meglumina, cuja decisão em ambas as submissões, 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, esses dados foram agregados para pacientes nos estágios I e II. Conforme mostrado na DSA, a variável que mais pode impactar o resultado do modelo é a *utility*. Essa variável é relevante nos modelos de ACU, mas como não há dados validados no país, o modelo considerou os dados da literatura internacional, provenientes justamente da avaliação de QV do estudo clínico pivotal. Além disso, vale salientar que os dados internos do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT foram utilizados para informar as curvas de sobrevida somente dos pacientes tratados com tafamidis 61mg, uma vez que, na extensão do estudo, os pacientes com placebo que completaram o estudo pivotal ATTR-ACT poderiam realizar o “*crossover*” e iniciar o tratamento com tafamidis 61mg (10). Portanto, para o braço placebo, foram utilizados os dados de até 30 meses obtidos do estudo ATTR-ACT (4).

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Apresentação e objetivos

Os resultados da síntese de evidência descritos de forma detalhada no PTC demonstraram que o tafamidis 61mg reduziu a mortalidade por todas as causas de 30% (HR: 0,70 (IC95%: 0,51-0,96) e hospitalização por causas cardiovasculares de 32% (HR: 0,68; IC95%: 0,56-0,81) em relação ao placebo, no tratamento de pacientes com ATTR-CM. Todos os desfechos avaliados foram baseados no ATTR-ACT (4)

Com base nessas evidências clínicas, foi desenvolvido um modelo de ACU na perspectiva do SUS, descrito de forma detalhada no capítulo “Avaliação econômica na perspectiva do SUS”. A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACU não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (tafamidis 61mg), foi realizada uma AIO, na perspectiva do Ministério da Saúde, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do tafamidis 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. Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem Visual Basic for Applications (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (102). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados e estão mostrados no Quadro 29.

Quadro 29. Características do modelo de impacto orçamentário do tafamidis no tratamento de pacientes acima de 60 anos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem e hereditária.

População-alvo	Pacientes com idade \geq 60 anos diagnosticados com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Tafamidis 61mg
Comparadores	Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Médicos diretos (medicamentos, administração, hospitalização, manejo de eventos adversos, acompanhamento, transplante e dispositivos de assistência mecânica cardíaca e morte).
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático em Excel

Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Premissas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> • Baseado no estudo de bioequivalência (Anexo 1), considerou-se que tafamidis meglumina 80mg/dia ou tafamidis ácido livre 61mg são tecnologias bioequivalentes. • Foi considerado, a partir do estudo de Ahmed <i>et al.</i>, (2006) (110), o percentual de pacientes em classe NYHA II (58,0%) e NYHA III (20,9%). • Foi usada a taxa de óbito no grupo tratado com tafamidis meglumina 80 mg/dia (29,5%), a partir dos dados do estudo ATTR-ACT (4). • Para o grupo comparador foi usada uma taxa de óbito de 42,9% do ATTR-ACT (4). • Foram considerados que, dos pacientes elegíveis, 76% seriam diagnosticados com a ATTR-CM selvagem e 24% com a forma hereditária (4). • Considerou-se, segundo especialistas da área, que a forma hereditária possui uma taxa de diagnóstico maior do que a forma selvagem. • 100% dos pacientes buscariam acesso ao medicamento no SUS

7.2 Métodos

7.2.1 Premissas e estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados nos preços propostos para a incorporação do tafamidis no SUS. Além disso, para a estimativa da população-alvo, foram utilizados dados aferidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares (SIA) e do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIH) do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e dados sistematizados da literatura científica por meio de revisões rápidas para os principais parâmetros do modelo. Os métodos e os resultados do modelo da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados na sequência.

7.3 População elegível

Foi considerada como população elegível, pacientes com idade ≥ 60 anos diagnosticados com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III, em linha com a população incluída no estudo clínico ATTR-ACT (4).

Não existem dados precisos sobre a prevalência da ATTR-CM no mundo e nem no Brasil, conforme explicado na seção 2.2 “Epidemiologia”. Por isso, a população elegível ao tratamento com tafamidis 61mg foi determinada por um método misto, empregando-se dados de mundo real para o cálculo da prevalência da IC a partir das bases de dados do SIA e do SIH do DATASUS, além de dados obtidos com revisão de literatura. Os critérios utilizados para o cálculo da população elegível total estão descritos nos itens a seguir.

7.3.1 Pacientes com idade \geq 60 anos e insuficiência cardíaca

A partir da estimativa da população acima de 60 anos para o período de cinco anos, de acordo com o IBGE (44), projetou-se o número de pessoas com IC no Brasil. O dado de prevalência de IC no país é um dado essencial para o modelo de impacto orçamentário. Dessa forma, considerando a escassez de dados locais, e no sentido de minimizar qualquer incerteza do real impacto e contribuir para a melhor tomada de decisão, essa variável foi avaliada de duas maneiras: através de uma revisão rápida da literatura e através da utilização de dados de mundo real (DATASUS/SIA/SIH).

Conforme mostrado abaixo, como os dados aferidos mostraram uma maior incidência de IC na população acima de 60 anos na comparação com os achados na literatura (1,01% versus 1,42%), empregou-se o dado aferido a partir das bases do SUS.

- **Revisão rápida da literatura para prevalência de IC:** A taxa de IC foi avaliada por meio de uma revisão rápida da literatura, empregando-se o método apresentado no Anexo 7. Assim, foi selecionada uma revisão sistemática com meta-análise conduzida por Ciaponni *et al.*, (2016) (103) no contexto da América Latina, onde os autores objetivaram determinar a prevalência da IC, a partir de estudos epidemiológicos com desenhos de estudos variados. Em tal revisão sistemática, foram incluídos 143 estudos publicados entre 2005 e 2013, envolvendo cerca de 1.153.193 de pacientes com IC, sendo a maioria realizada na América do Sul (92%), principalmente no Brasil (64%). A meta-análise dos estudos mostrou uma prevalência combinada de 1,01% (IC95% 0,13%-2,74%).
- **Dados de mundo real (DATASUS) para prevalência de IC:** foi realizada uma análise sistematizada dos dados de mundo real sobre a prevalência da IC no país, considerando os dados disseminados das bases do DATASUS (SIA/SIH), cujos métodos estão descritos no Anexo 8. A análise compreendeu 13 anos de seguimento dos pacientes das bases SIA/SUS e SIH/SUS. No total, considerando a população \geq 60 anos de idade, cerca de 293.852 pessoas foram diagnosticadas com IC no Brasil entre 2010 e 2021, com uma idade média de 73 anos (DP: 0,47; IC95%: 72,77-73,23). A taxa de prevalência média, considerando 13 anos de coorte, foi de 1,420% (DP: 0,625; IC95%: 0,957-1,883).

7.3.2 Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Evidências mais recentes têm sugerido que a ATTR-CM pode ser encontrada em pacientes com outras condições associadas ao envelhecimento, como ICFEP e estenose aórtica (22). Conseqüentemente, a ICFEP é uma variável importante para avaliação.

Dessa forma, buscou-se estimar a taxa de pacientes com ICFEP por meio de uma revisão rápida da literatura, empregando-se o método apresentado no Anexo 7. Assim, foi selecionado um estudo conduzido por Tromp *et al.*, (2021) (104) que realizou uma análise agrupada baseada em três estudos de coorte prospectivos (105–108): *Framingham Heart Study* (FHS); *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease* (PREVEND); e *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA). Neste estudo, os autores avaliaram diversas faixas etárias de pacientes sem IC ao longo do tempo, pois o objetivo era mensurar as taxas IC nos pacientes de forma prospectiva, bem como o percentual de ICFEP nos pacientes que adquirissem IC. Dentre os pacientes com faixa etária entre 65 e 74 anos de idade (n = 5.190), cerca de 538 (10%), adquiriram IC ao longo do tempo. Destes, 184 (4%) possuíam ICFEP. Assim, calculou-se uma taxa de prevalência de ICFEP em pacientes com IC de 34%.

7.3.3 Taxa de amiloidose por transtirretina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Como a cardiomiopatia amiloide por transtirretina é caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides de transtirretina no músculo cardíaco (miocárdio), causando hipertrofia ventricular esquerda e, conseqüentemente, ICFEP (IC diastólica) (15,20,21,23), uma variável importante no modelo é justamente a taxa de ATTR-CM em pacientes com ICFEP.

Dessa forma, essa taxa foi revisitada por meio de uma revisão rápida da literatura, empregando-se o método apresentado no Anexo 7. Assim, foi selecionada a revisão sistemática com meta-análise conduzida por Magdi *et al.*, (2022) (109) onde os autores objetivaram determinar a prevalência de ATTR-CM em pacientes com diagnóstico de ICFEP, a partir de coortes retrospectivas e prospectivas (109). Nessa revisão sistemática, foram incluídos cinco estudos publicados entre 2015 e 2021, envolvendo 670 pacientes com ATTR-CM e ICFEP, no qual a prevalência média foi de 11%.

7.3.4 Premissas do modelo

Além das variáveis descritas acima, estimadas por revisão da literatura e dados de mundo real obtidos pelo DATASUS, considerou-se também outros fatores relevantes para o cálculo da população elegível ao tratamento com tafamidis. Esses fatores estão descritos a seguir:

- a) Foi considerado, a partir do estudo de Ahmed *et al.*, (2006) (110), o percentual de pacientes em classe NYHA II (58,0%) e NYHA III (20,9%).
- b) Por se tratar de uma doença grave para pacientes normalmente acima de 60 anos de idade, foi inserido no modelo de AIO, 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 80 mg/dia (29,5%), a partir dos dados do estudo ATTR-ACT (4). Importante observar que os pacientes tratados com placebo apresentaram uma taxa de óbito muito maior (42,9%) do que aqueles tratados com tafamidis.
- c) Foram considerados que, dos pacientes elegíveis, 76% seriam diagnosticados com a ATTR-CM selvagem e 24% com a forma hereditária, também considerando-se os perfis de pacientes incluídos no ATTR-ACT (4).
- d) 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 (Quadro 30). 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.
- e) 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. Dessa forma, para o cenário referência, estimou-se um percentual

de acesso ao tratamento com tafamidis de 50% no primeiro ano, atingindo 80% no quarto e no quinto ano da incorporação (Quadro 30).

A partir desses dados, determinou-se a população elegível ao tratamento no SUS, cujos dados estão apresentados no Quadro 30.

Quadro 30. Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2024 a 2029.

Parâmetros	Percentual	2024	2025	2026	2027	2028
População >60	-	34.879.214	36.084.074	37.294.997	38.513.256	39.730.333
Prevalência da IC (%)	1,42%	495.235	512.342	529.536	546.833	564.114
Pacientes com IC e ICFEP	34%	168.380	174.196	180.042	185.923	191.799
Pacientes com IC- ATTR	11,0%	18.522	19.162	19.805	20.452	21.098
Pacientes em classe NYHA II e III	78,9%	14.614	15.119	15.626	16.136	16.646
Mortalidade de pacientes idosos por todas as causas	29,5%	10.303	10.659	11.016	11.376	11.736
Taxa de diagnóstico da forma hereditária da doença (24%)	-	5%	10%	15%	20%	25%
Taxa de diagnóstico da forma selvagem da doença (76%)	-	1%	3%	5%	10%	15%
Pacientes elegíveis	-	202	499	815	1.411	2.042
Estimativa de acesso ao tratamento - cenário referência	-	50%	60%	70%	80%	80%
Total de pacientes elegíveis	-	101	299	571	1.129	1.634

IC: Insuficiência Cardíaca; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ATTR-CM: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; NYHA: New York Heart Association.

7.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a Ministério da Saúde.

7.5 Intervenção

Tafamidis ácido livre administrado como uma cápsula por dia, totalizando 61mg/dia. Conforme discutido no PTC e no anexo 1, essa apresentação é bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg/dia, cuja eficácia e segurança foram avaliadas pelo estudo ATTR-ACT (4).

7.6 Comparadores

Visto que, atualmente, não há tratamento específico, ou seja, que mude o curso da doença, para os pacientes com ATTR-CM, considerou-se como comparadores alguma das seguintes opções: placebo ou melhor cuidado de suporte ou transplante. O SUS disponibiliza os procedimentos para a realização dos transplantes cardíaco e hepático; portanto, eles foram considerados, além do cuidado de suporte (tratamento sintomático) e placebo.

7.7 Horizonte de tempo

O impacto orçamentário foi calculado no período de cinco anos.

7.8 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com tafamidis 61mg no tratamento da ATTR-CM. Conforme apresentado na seção 6.4, a empresa está propondo um modelo que prevê a redução anual do preço do medicamento, no período de cinco anos (Quadro 22 e Quadro 23). Portanto, para o impacto anual incremental, considerou-se a população estimada e o preço para o ano correspondente.

Como informado no item 2.3 “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.

7.9 Análises de sensibilidade

Considerando as múltiplas variáveis do modelo de impacto orçamentário, foram realizadas análises de sensibilidade (DSA e PSA), com intuito de verificar a elasticidade das variáveis utilizadas no cálculo da população elegível total e entender o impacto de cada uma dessas variáveis no resultado da análise. O delineamento de cada uma das análises e as variáveis utilizadas estão descritos na sequência.

7.9.1 Determinística

A DSA considerou uma variação de +/- 20% em relação ao cenário base para cada uma das variáveis utilizadas na projeção da população elegível do modelo de impacto orçamentário (

Quadro 31). Essa DSA foi realizada de forma univariada e plotada em um diagrama de tornado.

7.9.2 PSA

Na PSA, todos os parâmetros do modelo variaram randomicamente dentro de suas distribuições estatísticas. Para tanto, foi assumida uma variação padrão de 20% para cada uma das variáveis com o intuito de avaliar a incerteza no modelo e a robustez dos resultados. Como as variáveis avaliadas foram as taxas de incidência/prevalência populacionais relacionadas ao cálculo da população elegível, a distribuição beta foi assumida em todos os casos.

A PSA foi delineada a partir de um modelo de simulações pelo MMC, onde foram calculadas 1.000 iterações distintas entre as variáveis, sendo que os valores de entrada e suas respectivas distribuições e fontes estão mostrados no

Quadro 31. Não foram consideradas as variáveis de preço do medicamento por ele ser dependente das distribuições de consumo.

Quadro 31. Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade determinística e probabilística no novo modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Limite inferior	Estimativa pontual	Limite superior	Variação padrão (PSA)	Distribuição (PSA)
Prevalência de insuficiência cardíaca	1,42%	0,957%	1,883%	0,6%	Beta
Taxa de insuficiência cardíaca e ICFEP	34,0%	27,2%	40,8%	6,8%	Beta
Taxa de ATTR-CM	11,0%	8,8%	13,2%	2,2%	Beta
Pacientes em classe NYHA II e III	78,9%	63,1%	94,7%	15,8%	Beta
Mortalidade de pacientes idosos por todas as causas	29,5%	23,6%	35,4%	5,9%	Beta
Taxa de acesso ao tratamento - ano 5	80,0%	64,0%	96,0%	16%	Beta
Taxa de acesso ao tratamento - ano 4	80,0%	64,0%	96,0%	16%	Beta
Taxa de acesso ao tratamento - ano 3	70,0%	56,0%	84,0%	14%	Beta
Taxa de acesso ao tratamento - ano 2	60,0%	48,0%	72,0%	12%	Beta
Taxa de acesso ao tratamento - ano 1	50,0%	40,0%	60,0%	10%	Beta

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ATTR-CM: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; NYHA: New York Heart Association.

7.10 Resultado do impacto orçamentário

7.10.1 Caso-base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no novo modelo, estima-se que o impacto orçamentário incremental da incorporação do tafamidis 61mg no SUS seja de aproximadamente R\$ 496,8 milhões, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 32.

Quadro 32. Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis no tratamento de pacientes acima de 60 anos com cardiomiopatia amiloide associada à ATTR selvagem e hereditária, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).

Ano da incorporação	Nº de pacientes	Impacto orçamentário
2024	101	R\$ 16.291.610,77
2025	299	R\$ 45.294.281,60
2026	571	R\$ 80.997.259,52
2027	1.129	R\$ 150.235.075,77
2028	1.634	R\$ 203.971.770,52
TOTAL	3.733	R\$ 496.789.998,19

7.10.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que a variável que mais influenciou no resultado principal é a prevalência de IC, sendo que, considerando essa variável, o intervalo do impacto orçamentário total variou entre R\$ 334,7 milhões e R\$ 658,8 milhões, em cinco anos. Considerando as variáveis de prevalência de IC-FEP e da ATTR-CM e o número de pacientes nas classes NYHA II e III, nesses casos, o intervalo do impacto orçamentário total foi de cerca de R\$ 397,4 milhões a R\$ 596,1 milhões (Figura 14), mostrando-se robusto em relação os resultados do caso base.

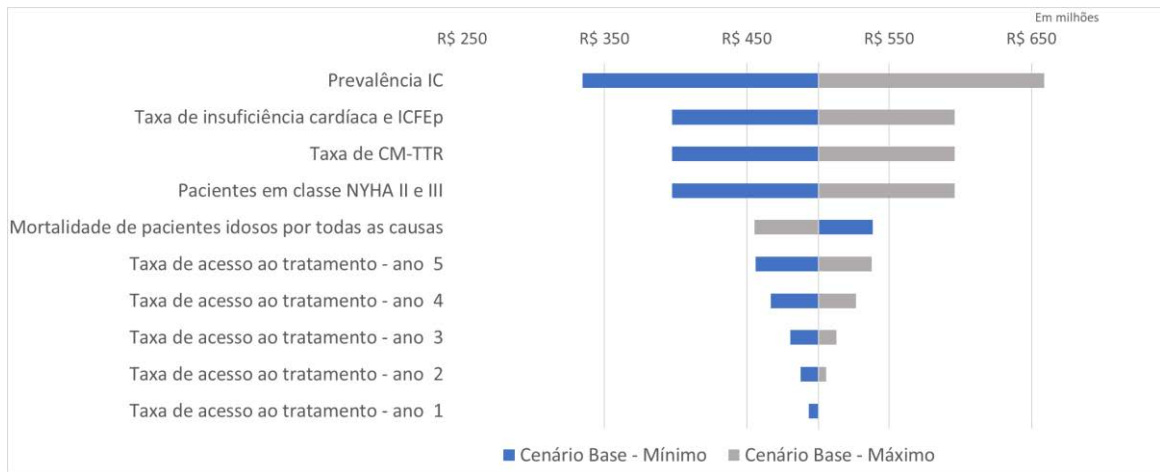


Figura 14. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística – novo modelo de impacto orçamentário.

7.10.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 489.837.347,82 (DP: R\$ 293.405.778,70; IC95%: R\$ 471.651.869,25 a R\$ 508.022.826,39), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 420.306.785,81 (Q1: R\$ 272.596.728,78; Q3: 634.161.800,54; IQR: R\$ 361.565.071,76), em cinco anos. O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 15.

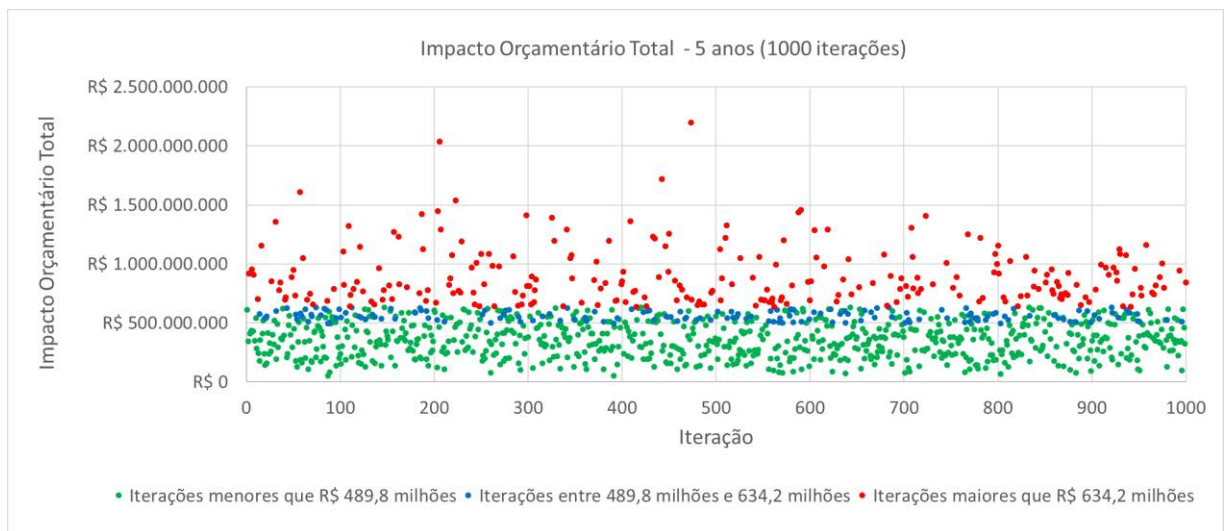


Figura 15. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas novo impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).

7.11 Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário

A AIO avaliou a incorporação do tafamidis 61mg no SUS, como forma de tratamento mais eficaz do que o tratamento sintomático ou transplante cardíaco da ATTR-CM, conforme as evidências clínicas apresentadas e discutidas no PTC.

Ressalta-se que, devido a insuficiência de dados epidemiológicos da doença, a população elegível ao tratamento com tafamidis 61mg foi determinada por um método misto, empregando-se dados de mundo real para o cálculo da prevalência da IC, a partir das bases de dados do SIA/SUS e SIH/SUS, além de dados obtidos com revisão de literatura também para prevalência de IC, ICFEp e ATTR-CM. É importante ressaltar que a prevalência de IC de 1,42% para a população acima de 60 anos estimado a partir dos dados públicos brasileiros (método no Anexo 8) é um dado inédito.

Além disso, destaca-se que a ATTR-CM pode ser considerada uma situação clínica rara, à luz da referência usada pelo Brasil (65 casos / 100 mil pessoas), por meio da Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Para maior robustez do modelo de impacto orçamentário e, devido a insuficiência de dados epidemiológicos da doença, as taxas que definem a população-alvo foram avaliadas por DSA e PSA.

Considerando-se a população elegível, o impacto orçamentário estimado é de R\$ 16,3 milhões no ano 1 com acumulado de aproximadamente R\$ 496,8 milhões em cinco anos. Neste cenário, empregou-se uma taxa de acesso à tecnologia de 50% no primeiro ano, atingindo 80% nos 2 últimos anos da análise. É importante destacar que o impacto orçamentário foi reduzido em relação as últimas propostas de incorporação do tafamidis meglumina, especialmente, devido a proposta reduzida de preço, o que demonstra a importância desse modelo de preço para viabilizar a incorporação do tafamidis meglumina no SUS. Paralelamente, o número pacientes estimados aumentou de 3.165 em 2022, segunda submissão, para 3.735 em 2023 (ou seja, um aumento de 600 pacientes ou 18% no período da análise), sendo reduzido o custo necessário para tratá-los.

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, a partir da revisão das variáveis epidemiológicas que mais impactaram a DSA no modelo original (isto é, taxas de prevalência da IC, da ICFEP e da ATTR-CM), seja por revisões rápidas da literatura e/ou utilização de dados de mundo real (DATASUS).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança do tafamidis (seja 61mg ou 80mg/dia) no tratamento da ATTR-CM em pacientes acima de 60 anos, com os tipos selvagem ou hereditário da doença e com as classes funcionais NYHA II e III, foi avaliada a partir de uma revisão da literatura e sistematizada na forma de PTC. Foi incluído o ensaio clínico fase III, randomizado e controlado por placebo denominado ATTR-ACT.

Em síntese, os resultados mostraram que, comparado ao placebo, tafamidis meglumina promove uma redução significativa do ponto de vista estatístico para os desfechos mortalidade por todas as causas (RR: 0,68; IC95%: 0,56-0,81), hospitalização por causas cardiovasculares (HR: 0,70; IC95%: 0,51-0,96), com redução importante do declínio da capacidade funcional e melhora da QV dos pacientes, com diferenças observadas depois de 6 meses de exposição. O perfil de segurança do tafamidis meglumina (80mg/dia) foi semelhante ao placebo, caracterizado por sintomas de grau leve. As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade moderada a alta.

Os desfechos mortalidade e hospitalização avaliados no ECR são altamente relevantes do ponto de vista clínico, visto que a ATTR-CM é uma doença grave e fatal, e que a deposição de fibrilas amiloides de TTR no miocárdio resulta em sintomas progressivos de IC, aumento do risco de arritmias e anormalidades de condução, com o conseqüente aumento da hospitalização, da redução da QV dos pacientes e óbito. Adicionalmente, é importante ressaltar que não há tratamento específico para a doença no SUS atualmente, sendo que o transplante cardíaco não é aplicável a todos os pacientes; a sua realização é reduzida no país (1,7 coração transplantado por 1 milhão de habitantes segundo a ABTO), sem considerar que mesmo com o transplante, o paciente mantém a produção hepática da TTR.

O tafamidis meglumina (80mg/dia) foi a intervenção adotada no PTC, pois seus resultados são completamente bioequivalentes aos do tafamidis 61mg. No entanto, para e os modelos econômicos, foram usados os dados do tafamidis 61mg, sendo utilizado o mesmo racional de bioequivalência. Ou seja, o tafamidis 61mg foi aprovado, pelas principais agências regulatórias (ANVISA, EMA e FDA), como um medicamento com bioequivalência ao tafamidis meglumina 80mg/dia, conforme explicado no Anexo 1. Posteriormente a esse registro, o próprio tafamidis 61mg foi avaliado em estudo de extensão do ECR ATTR-ACT, mostrando redução significativa de 41% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes no grupo tafamidis contínuo vs. placebo para tafamidis (HR: 0,59; IC95%: 0,44-0,79; $p < 0,001$). O estudo de extensão foi excluído do PTC por ser uma análise *post-hoc* do estudo ATTR-ACT, tendo o

tafamidis meglumina como comparador, ou seja, as Diretrizes de PTC e de Revisão Sistemática do Ministério da Saúde foram seguidas à risca pela empresa.

Na prática clínica, a facilidade posológica proporcionada pela administração de apenas uma cápsula de tafamidis 61mg ao invés de 4 cápsulas diárias de 20mg do tafamidis meglumina pode contribuir para facilitar a adesão, visto que a população de interesse é formada por pessoas acima de 60 anos, geralmente, polimedicada e, de uma maneira, com restrições de deglutição (disfagia).

Ciente de que os aspectos econômicos são importantes para a tomada de decisão, e considerando-se as decisões prévias do Ministério da Saúde como relatado no capítulo 1, além de propor a incorporação de uma nova formulação, a empresa propõe um preço unitário que reduz, de forma expressiva, o custo de tratamento da cardiomiopatia com tafamidis 61mg. O custo mensal de tratamento por paciente para o primeiro ano da incorporação (R\$ 13.446,45) representa uma redução de 55% em relação ao preço proposto para o ano 1 na submissão anterior de 2022 (R\$ 30.281,44). Além disso, a empresa apresentou descontos adicionais ano a ano sobre o preço do ano 1, no período de cinco anos, reduzindo ainda mais o custo de tratamento no horizonte da análise de impacto orçamentário. Do ponto de vista econômico, a consequência desse preço, aliada à efetividade do tafamidis, é que a RCEI/QALY é de, aproximadamente, R\$ 218,7 mil com um impacto orçamentário incremental de R\$ 496,8 milhões em cinco anos. Vale salientar que o número pacientes estimados aumentou de 3.165 na submissão de 2022 para 3.735 na submissão de 2023 (ou seja, um aumento de 600 pacientes ou 18% no período da análise). Conseqüentemente, o SUS vai tratar um número maior de pessoas com uma menor repercussão orçamentária.

Para concluir, a empresa entende que a submissão do pedido de incorporação do tafamidis 61mg é fundamental, porque ele é o único tratamento específico para o tratamento da ATTR-CM no Brasil. No sentido de contribuir para que os pacientes tenham acesso a esse tratamento, e observando-se as objeções anteriores, a empresa emvidou os esforços necessários para apresentar uma proposta de preço que reduzisse a RCEI/QALY e o impacto orçamentário incremental na perspectiva do SUS.

9 REFERÊNCIAS

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. [Internet]. [cited 2022 Feb 28]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_600_Tafamidis-meglumina_CM-TTR.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação CP 77 - Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221107_relatorio_tafamidis_cmtr_cp77.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos . DOU Nº 210. Consulta Pública SCTIE/MS Nº 77, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2022. [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2022/20221107_publicacao_dou_77.pdf
4. 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.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE. Portaria SCTIE/MS nº 177, de 21 de dezembro de 2022. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. [cited 2023 Jul 31]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221222_portaria_sctie_ms_n177.pdf
6. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Vynkella® (tafamidis) [Bula]. 2022.
7. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes. *Circ Hear Fail*. 2015;8(3):519–26.
8. 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.
9. 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* . 2021;141(216):98–105.
10. 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 Hear Fail*. 2022;15(1):E008193. .
11. 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.
12. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9:574-86.
13. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:583-96.

14. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;287-94.
15. 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.
16. Kyle BRA, 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.
17. National Organization fo Rare Disorders. Amyloidosis. Rare Disease Database. 2018. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/amyloidosis/>. Acesso em: 15 de outubro de 2019.
18. 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.
19. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227-33.
20. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2872-91.
21. 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.
22. Rozenbaum, M.H., Large, S., Bhambri, 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).
23. 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.
24. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52:347-61.
25. 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 incentiv [Internet]. [cited 2020 Feb 4]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
26. 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). [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 4]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf.
27. Orphanet. ATTRV122I amyloidosis. 2009. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=85451 Acesso em: 28/ago/2019.
28. 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.

29. 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.
30. Damy, T, G. Bourel, M. Slama, V. Algalarrondo, O. Lairez, P. et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in-and out-patient databases. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2023;15:28—59.
31. Lauppe R, Hansen JL, Fornwall A, Johansson K, Rozenbaum MH, Strand AM, et al . Prevalence, characteristics, and mortality of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Nordic countries. *ESC Hear Fail.* 2022;9:2528–2537.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Tafamidis for treatment of senile systemic amyloidosis. 2012. [Internet]. [cited 2022 Feb 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1066-public-summary-opinion-orphan-designation-tafamidistreatment-senile-systemic-amyloidosis_en.pdf
36. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid.* 2012;19:65-7.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Szor, R. S. et al. Amyloid Cardiomyopathy: Establishing a Patient Referral Center in Brazil. 2021. *JACC. CardioOncology* vol. 3,4 606-610.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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. [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Guideline-Cintilografia-com-Pirofosfato-Tc99m-Amiloidose-10.2019.pdf>
50. 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.
51. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286–300.
52. 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.
53. 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.
54. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid*. 2012;19:25-7.
55. 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.
56. Witteles R. Cardiac Amyloidosis. *American College of Cardiology*. 2016:10p.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
 61. 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.
 62. 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. [Internet]. [cited 2022 Mar 1]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210121_Portaria_Conjunta_PCDT_Imunossupressao_Transplante_Cardiaco.pdf
 63. 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. [Internet]. [cited 2022 Mar 1]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210121_Portaria_Conjunta_PCDT_Imunossupressao_Transplante_Cardiaco.pdf
 64. U.S. Food and Drug administration (FDA). FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis. 2019. [Internet]. [cited 2019 Sep 16]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated>.
 65. Pfizer Global Pharmaceuticals. U.S. FDA Approves Vyndaqel® And Vyndamax™ for use in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, a Rare and Fatal Disease. 2019. [Internet]. [cited 2019 Sep 16]. Available from: 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
 66. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics: Vyndaqel (tafamidis). 2020. [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_en.pdf
 67. 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.
 68. 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.
 69. Kittleson MM, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142,1:e7-e22.
 70. 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).
 71. Conitec. 113a reunião da Conitec [Internet]. Youtube. 2022 [citado 16 de novembro de

- 2022]. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=yg56Tc7NWwo>.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação preliminar - Consulta Pública nº 70: Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 31]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20210104_relatorio_tafamidis_meglumina_cm_tt_r_cp_70.pdf
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. Castano A, Narotsky D, Maurer MS. Emerging Therapies for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Could Herald a New Era for the Treatment of HFPEF. 2015 [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/13/08/35/emerging-therapies-for-transthyretin-cardiac-amyloidosis>
 78. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia IM da S. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf
 79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. [Internet]. 2012. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf%0A
 80. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 18, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2021.
 81. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)* [Internet]. 2022 [citado 14 de março de 2023]. [Internet]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
 82. 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 Hear Fail*. 2017;10(6):1-7.
 83. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app

- for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
84. Sterne, J.A.C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019. *BMJ*, v. 366, p. l489.
 85. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490.
 86. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 6 de janeiro de 2021;12(1):55–61.
 87. 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 × 20-mg capsules in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9:849–854.
 88. 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.
 89. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Tafamidis Meglumine (Vyndaqel). 2020. [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0625_Vyndaqel - CDEC Final Recommendation February 20%2C 2020 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0625_Vyndaqel_-_CDEC_Final_Recommendation_February_20%2C_2020_for_posting.pdf)
 90. Haute Autorité de Santé (HAS). Vyndaqel (tafamidis) [Internet]. 2020. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2985026/en/vyndaqel
 91. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy Technology - appraisal guidance Published: 12 May 2021. [Internet]. [cited 2022 Mar 2]. Available from: Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (nice.org.uk)
 92. 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.
 93. Brasil. Ministério da Saúde. SCTIE. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
 94. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value in Health*. 2022;25(1):10–31.
 95. 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; Focus Theme: Early Graft Failur. *J Hear Lung Transplantation*. 2015;34:1244–54.
 96. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 14/Ago/19. 2014:132.

97. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes: Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro/Março de 2023. 2023. [Internet]. [cited 1BC Aug 23]. Available from: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/05/RBT-2023-Trimestre-1-Populacao.pdf>
98. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press; 2006. 237 p.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. BVS. 2012. p. 1–74.
103. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Española Cardiol English Ed*. 2016; 69(11):1051–60.
104. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ*; 2021;n46.
105. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the framingham study. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;107(2):539–56.
106. Kannel WB, Feinleib M, Mcnamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An Investigation of Coronary Heart Disease In Families. *Am J Epidemiol*.1979;110(3):281–90.
107. Bild DE. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871–81.
108. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*.
109. Magdi M, Mostafa MR, Abusnina W, Al-Abdouh A, Doss R, Mohamed S, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of transthyretin amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022;12(3):102–11.
110. 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.
111. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
112. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry. 2021 [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory->

information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug

113. Patterson SD, Jones B. Bioequivalence and statistics in clinical pharmacology. CRC Press; 2017.
114. 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.
115. 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.
116. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Española Cardiol English Ed*. 2016;69(11):1051–60.
117. Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, et al. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol*. 2019 Sep;10.
118. Méray N, Reitsma JB, Ravelli ACJ, Bonsel GJ. Probabilistic record linkage is a valid and transparent tool to combine databases without a patient identification number. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(9):883.e1-883.e11.
119. Silveira DP da, Artmann E. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Rev Saude Publica*. 2009;43(5):875–82.
120. Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual [Internet]. 2009 [citado 24 de novembro de 2022]. Available at: <https://docs.python.org/3/reference/>.
121. PySpark. Documentation - PySpark 3.3.1 documentation [Internet]. 2022 [citado 24 de novembro de 2022]. Available at: <https://spark.apache.org/docs/latest/api/python/reference/index.html>.
122. Wes Mckinney. pandas: a foundational Python library for data analysis and statistics. Deutsches Zentrum. 2011. p. 1–9.
123. 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.

ANEXO 1. DADOS CLÍNICOS COMPLEMENTARES: ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E DE EXTENSÃO

Conforme explicado anteriormente, a intervenção selecionada no PTC foi tafamidis meglumina 80mg/dia ou tafamidis ácido livre 61mg, dada a bioequivalência entre as duas formulações. Após a publicação do estudo de bioequivalência (87), a eficácia e segurança do tafamidis meglumina foram avaliadas por um estudo de extensão do ECR pivotal (4). A descrição de ambos os estudos está mostrada na sequência.

Estudo de bioequivalência

Lockwood *et al.*, (2020) (87) conduziram um estudo clínico de fase I, aberto, randomizado do tipo cruzado (*crossover*), com dois períodos e de duas sequências (A→B e B→A). A investigação comparou a taxa e a extensão de absorção entre os protocolos de tratamento, empregando 1 cápsula de 61 mg de tafamidis ácido livre (fármaco teste) administrada uma vez ao dia (61 mg/dia) *versus* 1 cápsula de 20 mg de tafamidis meglumina administrada quatro vezes ao dia (80 mg/dia, 4×20 mg) (fármaco de referência), após 7 dias de administração oral em jejum em indivíduos saudáveis.

Os critérios de inclusão foram: voluntários sadios, não fumantes, de ambos os sexos, entre 18 e 55 anos de idade, com um total de peso corporal > 50kg e índice de massa corporal $\geq 17,5$ e $30,5 \text{ kg/m}^2$. Os pacientes elegíveis foram selecionados e randomizados para uma das seguintes sequências de tratamento: teste_referência ou referência_teste. Um período de 16 dias de *washout* separou cada período de tratamento. Ao todo, 30 voluntários (15 por sequência de tratamento) foram randomizados para garantir uma amostra de 26 participantes para a avaliação farmacocinética (13 por sequência de tratamento). Em relação ao método estatístico, o estudo possui, pelo menos, 90% de poder estatístico para demonstrar a bioequivalência entre os tratamentos teste e referência para os parâmetros: Área sob a curva de concentração plasmática em relação ao tempo (AUC_t), concentração plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) e tempo da concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$).

A conclusão principal foi que a administração de tafamidis de ácido livre (61 mg/dia) não resultou em uma exposição sistêmica clinicamente diferente da administração de tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4×20 mg) – após 7 dias de tratamento. Em outras palavras, o tafamidis de ácido livre (61 mg/dia) e o tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4×20 mg) foram

bioequivalentes em um modelo de estado de equilíbrio estável (*steady-state* por meio de administração repetida do fármaco). A conclusão sobre bioequivalência foi baseada na área sob a curva de concentração plasmática em relação ao tempo (AUC_T) e na concentração máxima observada (C_{max}).

Interpretação aplicada dos resultados

Em termos farmacocinéticos, o estudo publicado por Lockwood *et al.*, (2020) (87) demonstrou que a AUC_T foi 1,023 (IC90%, 0,98 até 1,068). Esses resultados estão dentro dos limites matemáticos de referência de 0,80 e 1,25, necessários para o estabelecimento de bioequivalência (111,112). Esses limites matemáticos correspondem a diferenças de $\pm 20\%$ na exposição sistêmica ao fármaco (isto é, $\pm 20\%$ nas concentrações plasmáticas do fármaco) (113).

Os resultados indicam que a área sob a curva da concentração plasmática ao longo do tempo foi, em média, aproximadamente 2,0% maior para o tafamidis de ácido livre (61 mg/dia) em comparação com o tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4x20mg). Ou seja, participantes repetidamente expostos ao tafamidis ácido livre (61mg/dia) apresentaram uma pequena diferença positiva nos níveis plasmáticos em relação aos participantes que receberam tafamidis meglumina (80mg/dia, 4x20 mg), mas essa diferença é muito pequena, e clinicamente irrelevante.

Do ponto de vista clínico, o valor da AUC_T de 1,023 (IC90%: 0,98-1,068) significa uma diferença de exposição sistêmica ao tafamidis que está entre -2% a + 6,4% – com 90% de confiança (113). Mesmo quando se considera um IC99% (substancialmente mais conservador), que abrange valores de AUC_T de 0,956 até 1,094, a diferença de exposição sistêmica ainda permanece na faixa de -4,4% até + 8,6%, dentro do limite de -20% a +20% estabelecido (ou 0,8 até 1,25) para determinar a bioequivalência⁷.

A Figura 16 mostra que os resultados para concentração máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) também são consistentes com a hipótese de bioequivalência, visto que o intervalo de confiança

⁷ A conversão da razão média geométrica para a exposição sistêmica (em %) requer consideração da distribuição assimétrica dos valores das razões na escala não-logarítmica. Por exemplo, o limite 0,80-1,25 se associa com uma variação de exposição sistêmica de -20 até 20%, respectivamente. Os intervalos de confiança de 99% foram recalculados assumindo uma distribuição normal, tipicamente usada em modelos de efeitos mistos (com medidas repetidas). Esses intervalos foram calculados com os dados agregados e são considerados aproximações.

(87) de 90% está dentro do limite de 0,80 até 1,25. Esses dados fortalecem a conclusão de que as formulações são consideradas equivalentes em relação à concentração máxima observada.

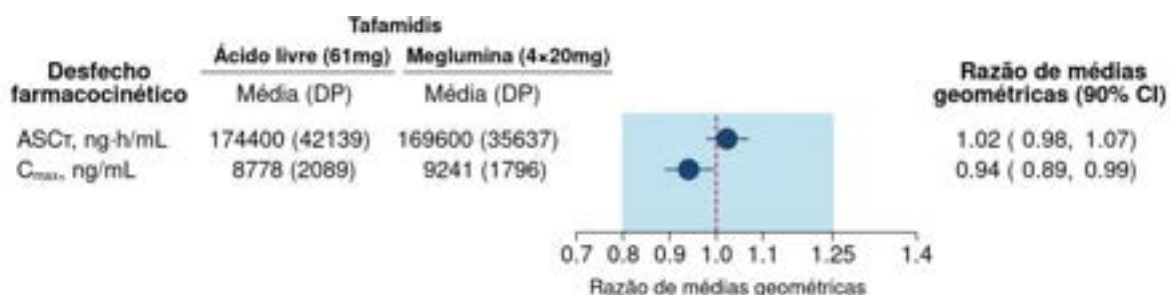


Figura 16. Resumo das estimativas farmacocinéticas obtidas por Lockwood *et al.*, (2020) (87). O estudo foi randomizado e cruzado (*crossover*) com 30 participantes. Ambas as estimativas do tafamidis ácido livre (61mg/dia) e do tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4x20mg) são baseadas em 30 participantes. IC de 90% significa intervalo de confiança de 90%. DP significa desvio-padrão. ASC_t denota a área sob a curva de concentração plasmática em relação ao tempo e C_{max} denota a concentração plasmática máxima mensurada. A região sombreada (em azul) denota os limites de bioequivalência (0,8 até 1,25). Quando os intervalos de confiança de 90% estão completamente dentro desses limites, as intervenções são consideradas bioequivalentes.^{1,2,5}

A mediana (mínimo-máximo) do tempo para a concentração plasmática máxima (T_{máx}) foi de 4 horas (2,0 até 8,0 horas) quando os participantes receberam tafamidis ácido livre (61 mg/dia) *versus* 2 horas (0,5 até 6,0 horas) quando os participantes receberam tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4x20 mg). Nesse aspecto, ao ser bioequivalente ao tafamidis meglumina 80mg/dia, tafamidis ácido livre 61mg é uma alternativa posológica mais conveniente para os pacientes com ATTR-CM.

Como limitações, podem ser citados a não inclusão de mulheres no estudo e a falta de avaliação da bioequivalência em dose única com os dos dois medicamentos em comparação. Porém, é importante mencionar que a ATTR-CM é muito mais prevalente em homens (a amostra do ensaio clínico ATTR-CT foi composta por mais de 90% de pessoas do sexo masculino) e, como a cardiomiopatia é uma doença crônica, o tratamento com tafamidis é contínuo, justificando-se o estudo de bioequivalência para doses repetidas.

Estudo de extensão do ensaio clínico ATTR-ACT

Elliot *et al.*, (2022) (10) publicaram uma extensão do estudo ATTR-ACT (4) para reportar dados de sobrevivência em longo prazo do tratamento com tafamidis meglumina em

pacientes com ATTR-CM. A metodologia completa do estudo ATTR-ACT (4) foi descrita em detalhes anteriormente no PTC.

Os pacientes com ATTR-CM que completaram o estudo ATTR-ACT (4) 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 ao protocolo, todos os pacientes incluídos na extensão passaram a receber tafamidis ácido livre 61mg, considerando-se a bioequivalência com o tafamidis meglumina 80mg/dia, conforme explicado anteriormente.

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.⁸ 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; IC95%: 0,44-0,79; p<0,001). A mediana de sobrevida

⁸ O desfecho de mortalidade por todas as causas considerou transplante de coração e implantação de dispositivo de assistência mecânica cardíaca como óbito.

foi de 35,8 (IC95%: 29,7-41,1) meses no grupo placebo para tafamidis, enquanto a mediana da sobrevida no grupo tafamidis contínuo foi de 67 (47 a NA) meses. As curvas de sobrevida para as duas coortes divergem após 17 meses (Figura 17) e a taxa preliminar de sobrevida em cinco anos foi de 53,2% no grupo tafamidis contínuo e de 32,4% no grupo placebo para tafamidis.

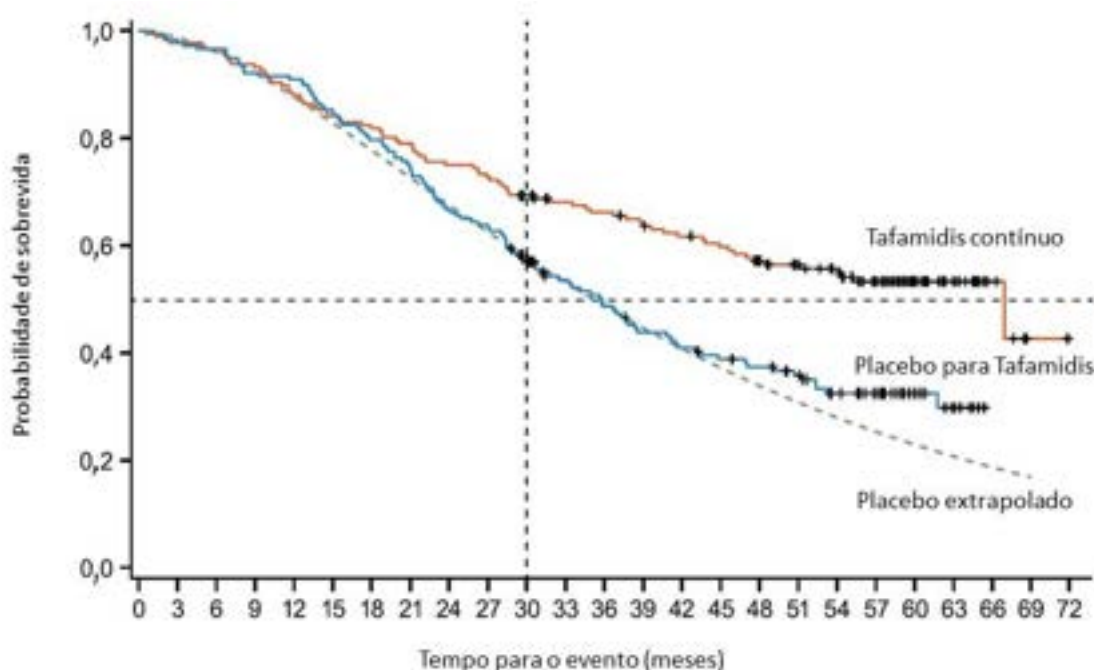


Figura 17. Curva Kaplan-Meier do tempo para mortalidade (todas as causas) no estudo ATTR-ACT (4) e em seu estudo de extensão, comparado ao modelo extrapolado para o grupo placebo, segundo Elliot *et al.*, (2022) (10).

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 17).

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; IC95%: 0,43-0,87; $p=0,006$) e redução de 43% nos pacientes com a forma hereditária (HR: 0,57; IC95%: 0,33-0,99; $p=0,05$), 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; IC95%: 0,38-0,82; p=0,003) e 35% de redução nos pacientes com classificação NYHA III no *baseline* (HR: 0,65; IC95%: 0,41-1,01; p=0,06) na comparação entre os grupos tafamidis contínuo vs. 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 e os tipos de EAs foram similares, ou com incidência menor, 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.

ANEXO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

O Quadro 33 mostra as estratégias de busca elaboradas para cada plataforma.

Quadro 33. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos ensaios clínicos randomizados relativos à pergunta PICOS.

Estratégias	Registros
MEDLINE (via PubMed)	
#1: Pacientes "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "transthyretin amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "hereditary transthyretin amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[Supplementary Concept] OR "amyloidosis hereditary transthyretin related"[All Fields] OR "cardiomyopathie"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields]	149.834
#2: Intervenção "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields] OR "vyndamax"[All Fields] OR "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields] OR "vyndaqel"[All Fields] OR "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields] OR "fx 1006a"[All Fields] OR "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields] OR "fx1006a"[All Fields] OR "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields] OR "fx 1006a"[All Fields] OR "tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields] OR "tafamidis meglumine"[All Fields]	418
#3: Busca final	
#1 AND #2	316
EMBASE (via Elsevier)	
#1: Pacientes e Intervenção ('amyloidosis'/exp OR 'amyloid tumor' OR 'amyloid tumour' OR 'amyloidoma' OR 'amyloidosis' OR 'beta fibrilosis' OR 'paraamyloidosis' OR 'senile amyloidosis' OR 'systemic amyloidosis' OR 'tumor, amyloid' OR 'tumour, amyloid') AND ('tafamidis'/exp OR '2 (3, 5 dichlorophenyl) 1, 3 benzoxazole 6 carboxylic acid' OR '2 (3, 5 dichlorophenyl) benzoxazole 6 carboxylic acid' OR 'fx 1006a' OR 'fx1006a' OR 'meglumine tafamidis' OR 'n methyl n (2, 3, 4, 5, 6 pentahydroxyhexyl) ammonium 2 (3, 5 dichlorophenyl) benzoxazole 6 carboxylate' OR 'pf 06291826' OR 'pf 6291826' OR 'pf06291826' OR 'pf6291826' OR 'tafamidis' OR 'tafamidis meglumine' OR 'vyndamax' OR 'vyndaqel' OR 'vyndaquel')	520
The Cochrane Library	
#1: Pacientes "Amyloidoses, Hereditary" OR "familial amyloidosis" OR "familial amyloidoses" OR "Amyloidosis, Hereditary" OR "hereditary amyloidosis" OR "Amyloidoses, Familial" OR "Hereditary Amyloidoses"	35
#2: Pacientes Cardiomyopathies	1.033
#3: #1 OR #2	1.064
#4: Intervenção Vyndamax OR Vyndaqel OR FX 1006A OR FX1006A OR FX-1006A OR tafamidis meglumine	41
#5: Busca final	
#3 AND #4	9
TOTAL	845

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Quadro 34.

Quadro 34. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Motivo
Amaka et al., (2022) (1)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Bézard et al., (2021) (2)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Buttar et al., (2022) (3)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Chamling et al., (2023) (4)	Desfecho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Elsadany et al., (2022) (5)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Eslam et al., (2022) (6)	Desfecho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Ghoneem et al., (2023) (7)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Giblin et al., (2022) (8)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Hussain et al., (2022) (9)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Marques et al., (2020) (10)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Maurer et al., (2015) (11)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Rettl et al., (2019) (12)	Desfecho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Singh et al., (2021) (13)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICOS.
Elliott et al., (2022) (14)	Comparador não está de acordo com a pergunta de pesquisa.

REFERÊNCIAS (ESTUDOS EXCLUÍDOS)

1. Amaka S, Bhattacharya PT, Maurer MS, Griffin J. Tafamidis Effectiveness in Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis By Mayo Staging. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):306.
2. 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.
3. Buttar J, Dhillon S, Marwaha A, Davis M. Tafamidis Eligibility Risk Stratifies Attr Cardiac Amyloidosis Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):516.
4. Chamling B, Bietenbeck M, Korthals D, Drakos S, Vehof V, Stalling P, et al. Therapeutic value of tafamidis in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) with cardiomyopathy based on cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(3):353–62.
5. Elsadany M, Kluger J, Duvall WL. Effect of Tafamidis Therapy on the Ecg Voltage in Patients With Attr Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):339.
6. Badr Eslam R, Öztürk B, Rettl R, Capelle CDJ, Qin H, Binder C, et al. Impact of Tafamidis and Optimal Background Treatment on Physical Performance in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Hear Fail.* 2022;15(7):671–82.
7. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. Real-World Efficacy of

- Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(6):101667.
8. Giblin GT, Cuddy SAM, González-López E, Sewell A, Murphy A, Dorbala S, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(8):1029–39.
 9. Hussain K, Macrinici V, Wathen L, Balasubramanian SS, Minga I, Gaznabi S, et al. Impact of Tafamidis on Survival in a Real-World Community-Based Cohort. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2022;47(12):101358. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101358>.
 10. 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).
 11. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes. *Circ Hear Fail*. 2015;8(3):519–26.
 12. Retzl R, Duca F, Binder C, Capelle C, Aschauer S, Eslam RB, et al. Effects of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy ESC Congress 2019 together with World Congress of Cardiology. 2019;(September):2019.
 13. Singh BM, Bohara N, Gautam K, Basnet M, KC S, KC B, et al. A Systematic Review of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cureus*. 2021;2021(9).
 14. 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 Hear Fail*. 2022;15(1):E008193.

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

O quadro abaixo mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho, por meio do sistema GRADE (114).

Quadro 35. 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 1,70 (1,26 para 2,29)		⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidade por todas as causas										
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	264	177	HR 0,70 (0,51 para 0,95)	--	⊕⊕⊕○ MODERADA
Hospitalizações por causas cardiovasculares										
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	138/254 (54,3%)	107/177 (60,5%)	RR 0,68 (0,56 para 0,81)	193 menos por 1.000 (de 266 menos para 115 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Capacidade funcional (variação no TC6')										
1 ECR	Grave ^b	Não grave	Não grave	Não grave ^c	Nenhum	155	70	--	DM 75,68 m mais alto (58,57 mais alto para 94,79 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)										
1 ECR	Grave ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	170	84	-	DM 13,65 pontos mais alto (9,48 mais alto para 17,82 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Incidência de EA totais										
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	260/264 (98,5%)	175/177 (98,9%)	RR 1,00 (0,97 para 1,02)	0 menos por 1.000 (de 30 menos para 20 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Incidência de EA graves										

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

- IC95% amplo. Benefício varia de uma redução de risco de morte de 5% até 49%.
- Alto risco de viés por atrito (proporção de perdas diferente entre os grupos).
- Limite inferior do IC95% demonstra benefício superior à diferença mínima clinicamente importante para o desfecho (~36m) Täger *et al.*, (2014) (115).
- 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.
- Intervalo de confiança de 95% cruza o 1, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo.

ANEXO 5. CURVAS DE SOBREVIDA PARAMETRIZADAS

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

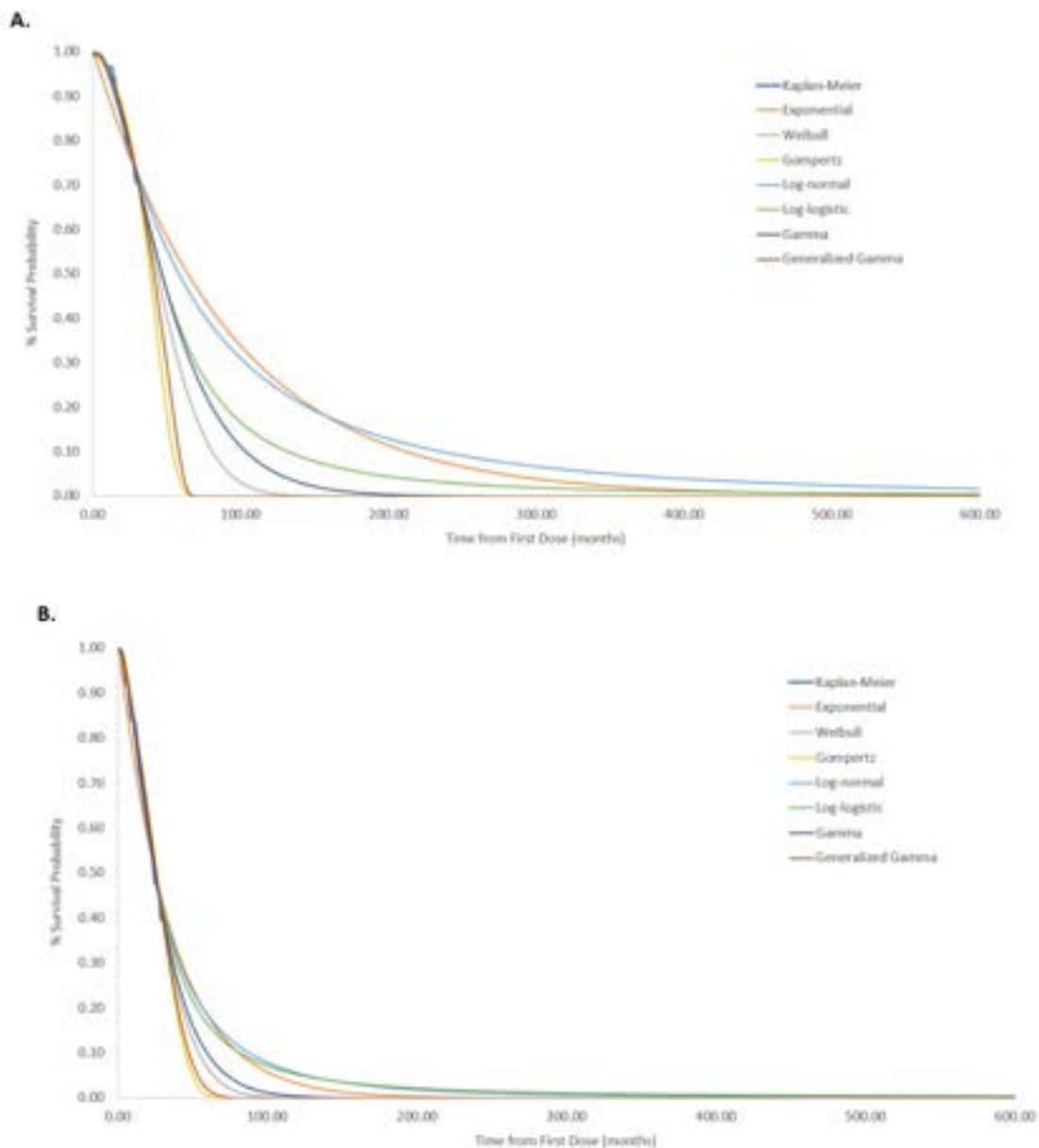


Figura 18. Extrapolação das curvas de sobrevivência do braço placebo para as classes NYHA I/II (A) e NYHA III (B).

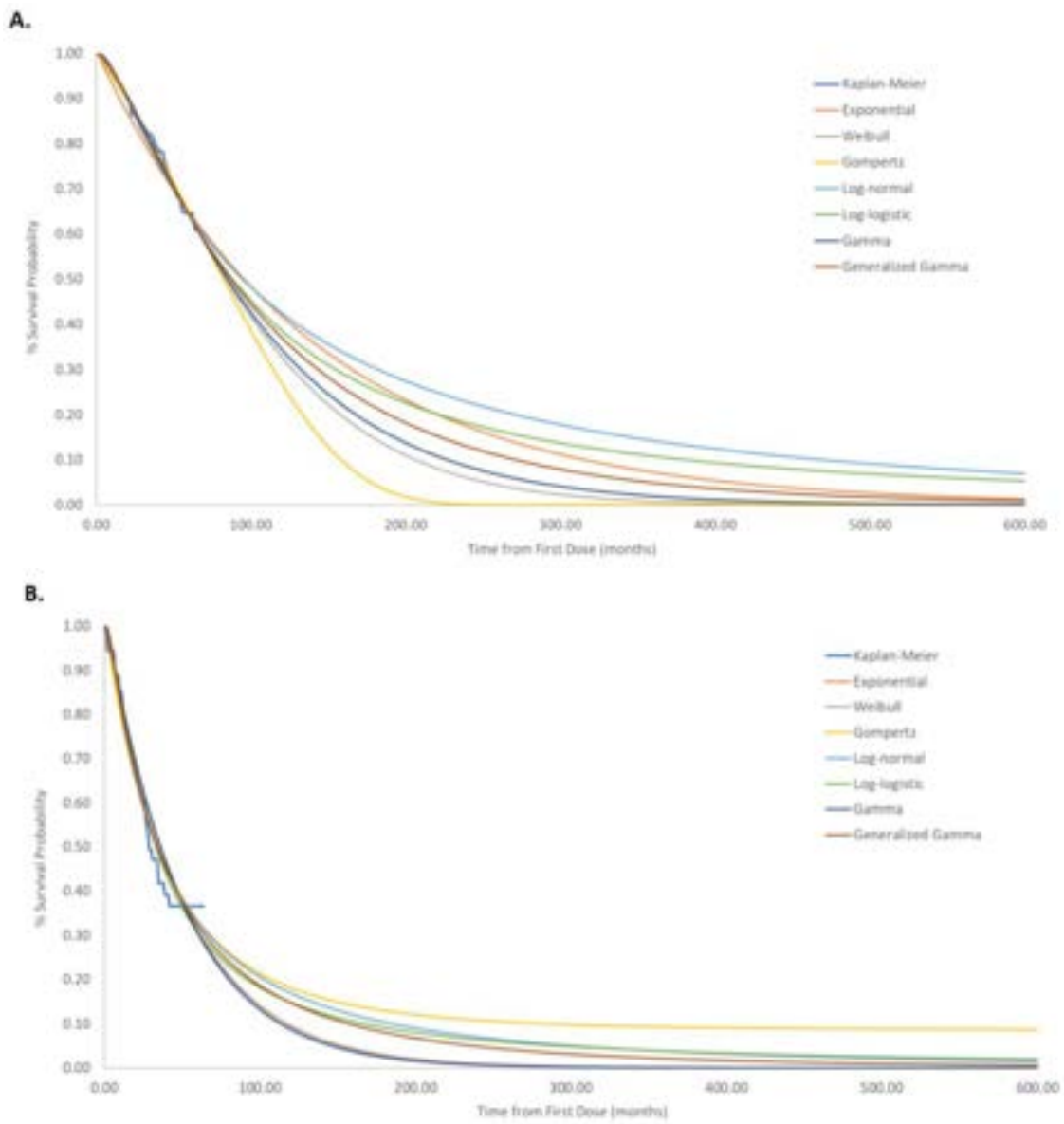


Figura 19. Extrapolação das curvas de sobrevida do braço tafamidis para as classes NYHA I/II (A) e NYHA III (B).

ANEXO 6. MACROCUSTEIO (TOP-DOWN)

1) Custo médio da hospitalização por causas CV

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações por causas cardiovasculares	100%	1	R\$ 2.161,82	R\$ 2.161,82	Tabnet, 2023	03.03.06.021-2
CUSTO TOTAL				R\$ 2.161,82		

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\$ 1.533,73	R\$ 1.533,73	Tabnet, 2023	03.03.04.026-2
CUSTO TOTAL				R\$ 1.533,73		

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 08/2023	03.01.01.007-2
Loperamida 12 mg/dia	100%	14	R\$ 0,07	R\$ 5,88	BPS, 08/2023	BR0273264
CUSTO TOTAL				R\$ 25,88		

Infecção do trato urinário	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2
Exame de urina	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2023	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	2	R\$ 5,62	R\$ 11,24	SIGTAP 08/2023	02.02.08.008-0
Levofloxacina 500 mg	100%	3	R\$ 0,15	R\$ 0,45	BPS, 08/2023	BR0305270
TOTAL				R\$ 49,09		

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 08/2023	05.06.01.005-8
Provas cruzadas em doador falecido	100%	1	R\$ 566,80	R\$ 566,80	SIGTAP 08/2023	05.01.04.006-4
Acompanhamento de paciente no pré transplante	100%	1	R\$ 135,00	R\$ 135,00	SIGTAP 08/2023	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 08/2023	05.01.07.004-4
Exames de pacientes em lista de espera	100%	1	R\$ 340,20	R\$ 340,20	SIGTAP 08/2023	05.01.05.004-3
Coordenação de sala cirúrgica para retirada de órgãos	100%	1	R\$ 400,00	R\$ 400,00	SIGTAP 08/2023	05.03.04.001-0
Deslocamento de equipe para captação	100%	1	R\$ 450,00	R\$ 450,00	SIGTAP 08/2023	05.03.04.003-7
Entrevista familiar para doação (morte encefálica)	100%	1	R\$ 420,00	R\$ 420,00	SIGTAP 08/2023	05.03.04.005-3
Retirada de coração para transplante	100%	1	R\$ 1.170,00	R\$ 1.170,00	SIGTAP 08/2023	05.03.03.002-3
Transplante de coração	100%	1	R\$ 57.721,21	R\$ 57.721,21	Tabnet, 2023	05.05.02.004-1
Líquido de preservação de coração para transporte	100%	3	R\$ 350,00	R\$ 1.050,00	SIGTAP 08/2023	07.02.12.001-4
TOTAL				R\$ 64.937,04		

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 08/2023	05.06.01.002-3
Prednisona	100%	30	R\$ 0,03	R\$ 1,58	BPS, 08/2023	BR0267741
Tacrolimo	100%	30	R\$ 16,51	R\$ 69,34	BPS, 08/2023	BR0268097
Micofenolato sódico	100%	30	R\$ 1,84	R\$ 110,40	BPS, 08/2023	BR0448577
Dosagem de tacrolimo	100%	4	R\$ 52,33	R\$ 209,32	SIGTAP 08/2023	05.01.08.005-8
Hemograma completo	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 08/2023	02.02.02.038-0
Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.065-1
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.046-5
CPK	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.020-1
Colesterol total	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2023	02.02.01.029-5
HDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.027-9
LDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 08/2023	02.02.01.067-8
Ácido Úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2023	02.02.01.012-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2023	02.02.01.047-3
Hemoglobina glicosilada	100%	2	R\$ 7,86	R\$ 15,72	SIGTAP 08/2023	02.02.01.050-3
TSH	100%	2	R\$ 8,96	R\$ 17,92	SIGTAP 08/2023	02.02.06.025-0
T4 livre	100%	2	R\$ 11,60	R\$ 23,20	SIGTAP 08/2023	02.02.06.038-1
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 08/2023	02.02.03.020-2

Sódio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2023	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2023	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 08/2023	02.02.01.056-2
Ureia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2023	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2023	02.02.01.031-7
Exame de urina	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2023	02.02.05.001-7
Antigemia para citomegalovirus	100%	1	R\$ 11,00	R\$ 11,00	SIGTAP 08/2023	02.02.03.074-1
Ecocardiograma transtorácica	100%	1	R\$ 67,86	R\$ 67,86	SIGTAP 08/2023	02.05.01.003-2
Biópsia de endocárdio / miocárdio	100%	1	R\$ 709,26	R\$ 709,26	SIGTAP 08/2023	02.01.01.014-3
TOTAL				R\$ 1.493,00		

6) Custo do implante de marcapasso

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Implante de marcapasso	100%	1	R\$ 6.566,53	R\$ 6.566,53	Tabnet, 2023	Vide comentários
Marcapasso cardíaco	100%	1	R\$ 2.925,34	R\$ 2.925,34	SIGTAP 08/2023	07.02.04.041-0
CUSTO TOTAL				R\$ 9.491,87		

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\$ 1,70	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2
Consulta médica com cardiologista	100%	0,17	R\$ 10,00	R\$ 1,70	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	0,17	R\$ 4,11	R\$ 0,70	SIGTAP 08/2023	02.02.02.038-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 08/2023	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 08/2023	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 08/2023	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,60	SIGTAP 08/2023	02.02.01.046-5
CPK	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 08/2023	02.02.01.020-1
Colesterol total	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.029-5
HDL	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,60	SIGTAP 08/2023	02.02.01.027-9
LDL	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,60	SIGTAP 08/2023	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,60	SIGTAP 08/2023	02.02.01.067-8
Ácido Úrico	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.012-0
Glicose	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.047-3

Hemoglobina glicosilada	100%	0,17	R\$ 7,86	R\$ 1,34	SIGTAP 08/2023	02.02.01.050-3
Troponina	100%	0,17	R\$ 9,00	R\$ 1,53	SIGTAP 08/2023	02.02.03.120-9
Sódio	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 08/2023	02.02.01.056-2
Ureia	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 08/2023	02.02.01.031-7
Exame de urina	100%	0,17	R\$ 3,70	R\$ 0,63	SIGTAP 08/2023	02.02.05.001-7
Eletrocardiograma	100%	0,17	R\$ 5,15	R\$ 0,88	SIGTAP 08/2023	02.11.02.003-6
Ecocardiograma transtorácica	100%	0,17	R\$ 67,86	R\$ 11,54	SIGTAP 08/2023	02.05.01.003-2
Monitoramento pelo sistema Holter	100%	0,17	R\$ 30,00	R\$ 5,10	SIGTAP 08/2023	02.11.02.004-4
TOTAL				R\$ 31,40		

NYHA III-IV	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica com neurologista	100%	0,5	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2
Consulta médica com cardiologista	100%	0,5	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 08/2023	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	0,5	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 08/2023	02.02.02.038-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 08/2023	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 08/2023	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 08/2023	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 08/2023	02.02.01.046-5
CPK	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 08/2023	02.02.01.020-1
Colesterol total	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.029-5
HDL	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 08/2023	02.02.01.027-9
LDL	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 08/2023	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 08/2023	02.02.01.067-8
Ácido Úrico	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.012-0
Glicose	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.047-3
Hemoglobina glicosilada	100%	0,5	R\$ 7,86	R\$ 3,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.050-3
Troponina	100%	0,5	R\$ 9,00	R\$ 4,50	SIGTAP 08/2023	02.02.03.120-9
Sódio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 08/2023	02.02.01.056-2

Ureia	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 08/2023	02.02.01.031-7
Exame de urina	100%	0,5	R\$ 3,70	R\$ 1,85	SIGTAP 08/2023	02.02.05.001-7
Eletrocardiograma	100%	0,5	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP 08/2023	02.11.02.003-6
Ecocardiograma transtorácica	100%	0,5	R\$ 67,86	R\$ 33,93	SIGTAP 08/2023	02.05.01.003-2
Monitoramento pelo sistema Holter	100%	0,5	R\$ 30,00	R\$ 15,00	SIGTAP 08/2023	02.11.02.004-4
TOTAL				R\$ 92,36		

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\$ 4.689,89	R\$ 4.689,89	Tabnet, 2023	03.03.13.002-4
TOTAL			R\$ 4.689,89	R\$ 4.689,89		

ANEXO 7. REVISÃO RÁPIDA DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Insuficiência Cardíaca

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de IC, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 36. Qual a prevalência e a incidência da IC?

Quadro 36. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a IC.

P – População	Pacientes com insuficiência cardíaca
O – Desfechos (outcomes)	Desfechos Primários: <ul style="list-style-type: none"> • Incidência • Prevalência
Desenho de estudo (study)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de novembro de 2022 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 37. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para complementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Vale salientar que nos casos em que os estudos de revisão sistemática não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários incluídos nos estudos de revisão sistemática da fase 3 foram usados.

Quadro 37. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da IC.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de novembro de 2022	Resultados
MEDLINE (PUBMED)	((("Heart Failure"[Mesh]) OR (Heart Failure[Text Word] OR Cardiac Failure[Text Word] OR Myocardial Failure[Text Word] OR Heart Failure, Left-Sided[Text Word] OR Heart Failure, Left Sided[Text Word] OR Left-Sided Heart Failure[Text Word] OR Left Sided Heart Failure[Text Word] OR Heart Failure, Right-Sided[Text Word] OR Heart Failure, Right Sided[Text Word] OR Right-Sided Heart Failure[Text Word] OR Right Sided Heart Failure[Text Word] OR Congestive Heart Failure[Text Word] OR Heart Failure, Congestive[Text Word] OR Heart Decompensation[Text Word] OR Decompensation, Heart[Text Word])) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR (Systematic Review OR Review, Systematic)) OR ((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Meta-Analysis))) AND (((("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Text Word] OR Incidences[Text Word] OR Secondary Attack Rate[Text Word] OR Attack Rate, Secondary[Text Word] OR Rate, Secondary Attack[Text Word] OR Secondary Attack Rates[Text Word] OR Incidence Proportion[Text Word] OR Incidence Proportions[Text Word] OR Proportion, Incidence[Text	856

	Word] OR Attack Rate[Text Word] OR Attack Rates[Text Word] OR Rate, Attack[Text Word] OR Cumulative Incidence[Text Word] OR Cumulative Incidences[Text Word] OR Incidence, Cumulative[Text Word] OR Incidence Rate[Text Word] OR Incidence Rates[Text Word] OR Rate, Incidence[Text Word] OR Person-time Rate[Text Word] OR Person time Rate[Text Word] OR Person-time Rates[Text Word] OR Rate, Person-time[Text Word])]]))	
TOTAL		856

Resultados

Foram recuperados 864 registros na única base de dado consultada. Durante a triagem inicial, 856 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 8 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 7 registros foram excluídos e um incluído, sendo incluído apenas um estudo de revisão sistemática publicada por Ciaponni *et al.*, 2016 (116) com estudos epidemiológicos diversos.

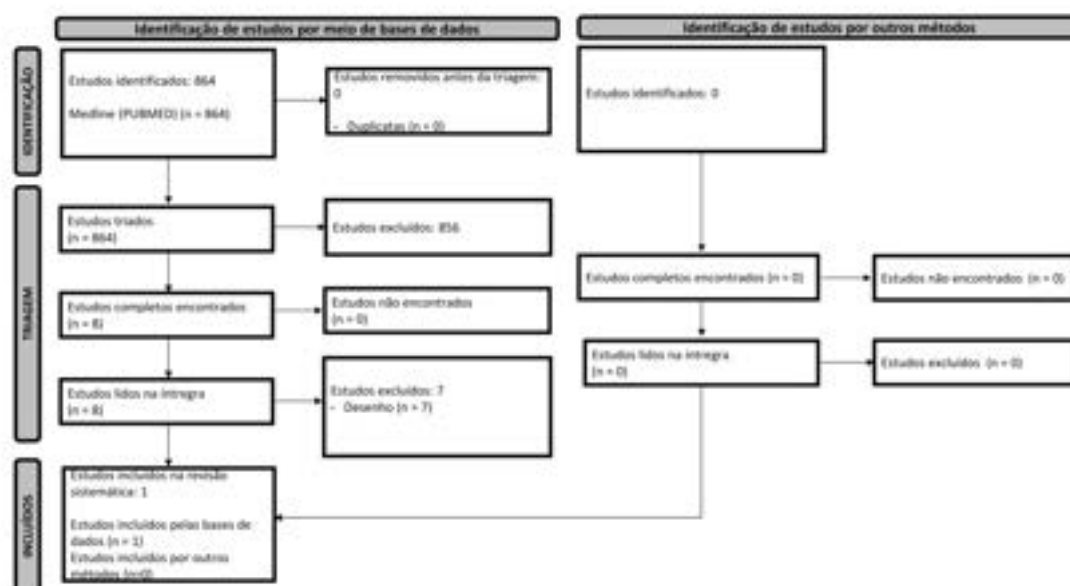


Figura 20. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da insuficiência cardíaca usados na elaboração da nova análise de impacto orçamentário do tafamidis meglumina para tratamento da ATTR-CM.

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de ICPEP, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 38. Qual a prevalência e a incidência da ICPEP?

Quadro 38. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a ICPEP.

P – População	Pacientes com Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfechos Primários: <ul style="list-style-type: none">• Incidência• Prevalência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de novembro de 2022 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 39. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Vale salientar que nos casos em que os estudos de revisão sistemática não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários incluídos nos estudos de revisão sistemática da fase 3 foram usados.

Quadro 39. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da ICPEP.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de novembro de 2022	Resultados
MEDLINE (PUBMED)	((("Heart Failure, Diastolic"[Mesh]) OR (Heart Failure, Diastolic OR Diastolic Heart Failures OR Heart Failure, Preserved Ejection Fraction OR Heart Failure, Normal Ejection Fraction OR Diastolic Heart Failure))) OR (("Heart Failure, Systolic"[Mesh]) OR (Heart Failure, Systolic OR Heart Failures, Systolic OR Systolic Heart Failures OR Systolic Heart Failure OR Heart Failure, Reduced Ejection Fraction))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type]) OR (Systematic Review OR Review, Systematic)) OR (("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Meta-Analysis))) AND (Gomes, 2007 #609))	162
TOTAL		162

Resultados

Foram recuperados 162 registros na única base de dado consultada. Durante a triagem inicial, 153 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 9 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 8 registros foram excluídos e um incluído, sendo incluído apenas um estudo de coorte baseado na população agrupada de outros três estudos de coorte prospectivas (FHS; PREVEND; e MESA) conduzido por Tromp *et al.*, 2021 (104).

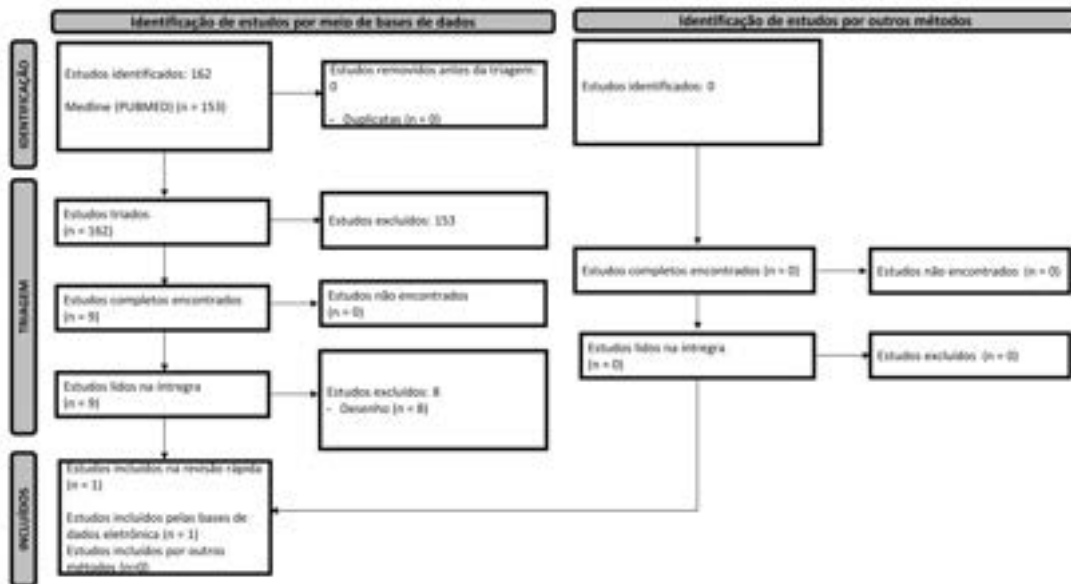


Figura 21. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da insuficiência cardíaca usados na elaboração da nova análise de impacto orçamentário do tafamidis para tratamento da ICPEP.

Cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos de ATTR-CM, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 40: Qual a prevalência e a incidência da ATTR-CM em indivíduos com ICPEP?

Quadro 40. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a ATTR-CM.

P – População	Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem) e fração de ejeção preservada
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfechos Primários: <ul style="list-style-type: none">• Incidência• Prevalência
Desenho de estudo (<i>study</i>)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 10 de outubro de 2022 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 41. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Vale salientar que nos casos em que os estudos de revisão sistemática não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários incluídos nos estudos de revisão sistemática da fase 3 foram usados.

Quadro 41. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da ATTR-CM.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 10 de outubro de 2022	Resultados
MEDLINE (PUBMED)	((("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]) OR (Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related OR Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related OR Transthyretin Amyloidosis OR hereditary transthyretin amyloidosis OR Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis)) AND (((("Incidence"[Mesh]) OR (Incidence[Text Word] OR Incidences[Text Word] OR Secondary Attack Rate[Text Word] OR Attack Rate, Secondary[Text Word] OR Rate, Secondary Attack[Text Word] OR Secondary Attack Rates[Text Word] OR Incidence Proportion[Text Word] OR Incidence Proportions[Text Word] OR Proportion, Incidence[Text Word] OR Attack Rate[Text Word] OR Attack Rates[Text Word] OR Rate, Attack[Text Word] OR Cumulative Incidence[Text Word] OR Cumulative Incidences[Text Word] OR Incidence, Cumulative[Text Word] OR Incidence Rate[Text Word] OR Incidence Rates[Text Word] OR Rate, Incidence[Text Word] OR Person-time Rate[Text Word] OR Person time Rate[Text Word] OR Person-time Rates[Text Word] OR Rate, Person-time[Text Word])))	53
TOTAL		53

Resultados

Foram recuperados 53 registros na única base de dado consultada. Durante a triagem inicial, 184 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 21 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 20 registros foram excluídos e um incluído, sendo incluído apenas um estudo de revisão sistemática de estudos de coortes prospectivos e retrospectivo (Figura 22).

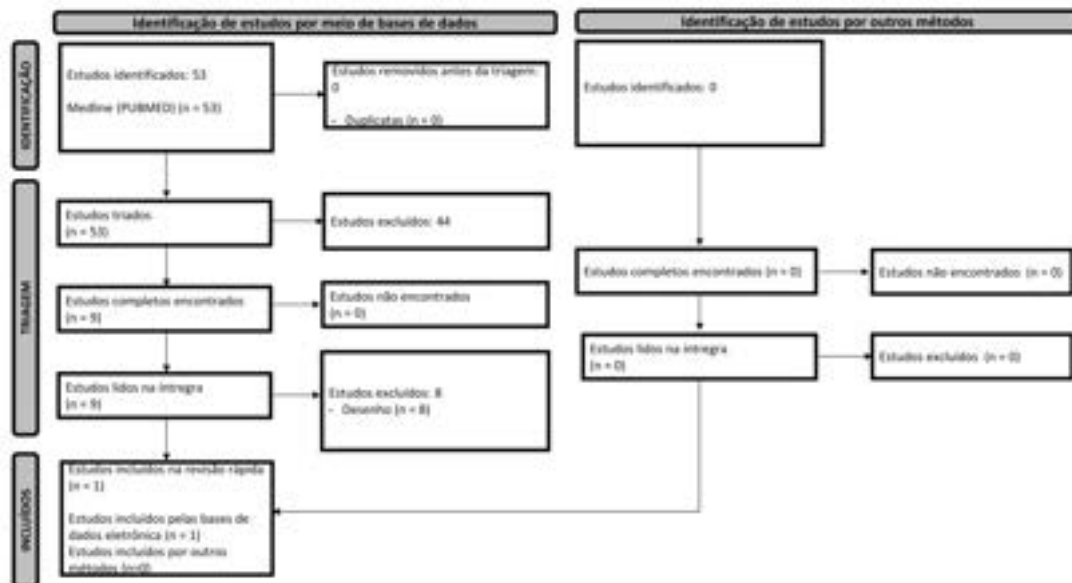


Figura 22. Fluxograma da seleção dos estudos epidemiológicos da cardiomiopatia amiloide associada à TTR usados na elaboração da nova análise de impacto orçamentário do tafamidis para tratamento da ATTR-CM.

ANEXO 8. MÉTODO PARA OBTENÇÃO DA PREVALÊNCIA DA IC COM BASE NOS DADOS DO DATASUS

Bases utilizadas

O SIA é subdividido em diferentes subsistemas de acordo com a sua especialidade. Dentre os principais estão incluídos formulários específicos para cirurgia bariátrica, quimioterapia, medicamentos, nefrologia, outras informações. Todos esses sistemas são vinculados a um principal sistema, chamado Produção Ambulatorial (PA), através da chave única de autorização do procedimento especializado (APAC) (104). Uma característica importante dos dados ambulatoriais é que existe a informação do código de cartão nacional de saúde (CNS) do paciente, que permite a identificação e unificação do paciente. Todavia, o código do CNS não está disponível em todos os registros, pois o preenchimento não é obrigatório. Já no SIH existem dois outros subsistemas, o primeiro é chamado de reduzido (RD) e o segundo é chamado de serviços profissionais (SP). Esses sistemas são vinculados através da chave única de autorização para internação hospitalar (AIH). Entretanto, diferente do SIA, não há informação do código do CNS do paciente. Nesse sentido, não é possível realizar a identificação de um paciente único. A Figura 23 exibe a distribuição desses sistemas e dos seus respectivos subsistemas de informação do DATASUS (53,104).

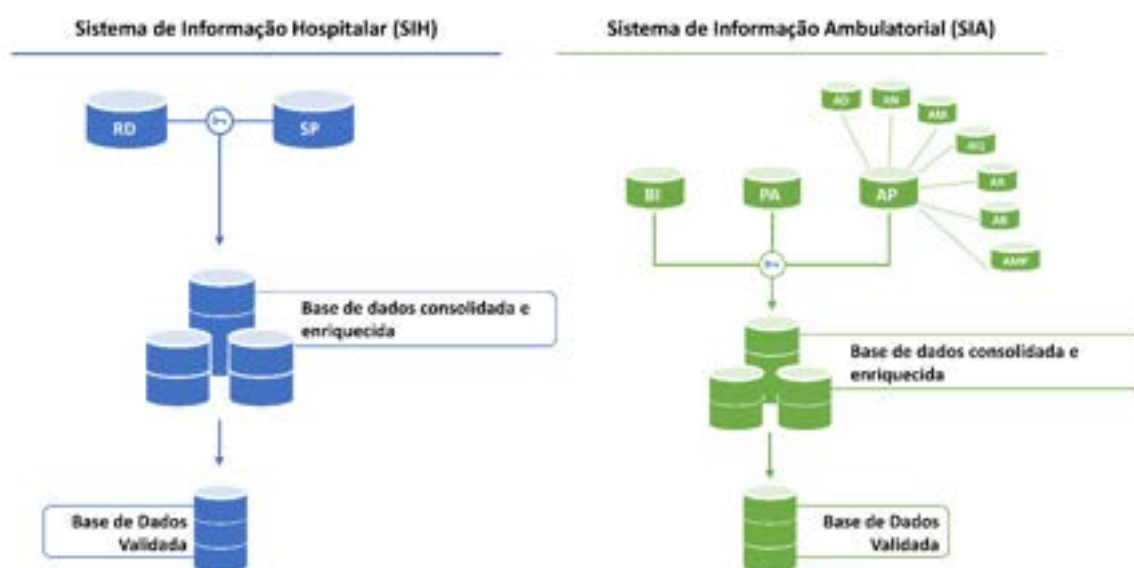


Figura 23. Sistemas de informação de saúde do Sistema Único de Saúde.

Vinculação de dados

Embora a proposta inicial dos sistemas e dos subsistemas do SUS seja administrativa, felizmente, para as análises em saúde e da ATS, os formulários de autorização coletam informações importantes, p.e.: demográficas, diagnóstico, procedimento principal, tempo de estadia em uma hospitalização, tratamento quimioterápico, custos, dentre outros (117). Entretanto, para análises seguras e confiáveis acerca do estado de saúde de uma população, existe ainda um fator dificultador: a falta de uma chave única de paciente entre os dois sistemas (SIA e SIH), no qual seja possível identificar os procedimentos realizados nos diferentes níveis e estados de saúde dos pacientes. Uma vez que não se tem um identificador único dos pacientes entre as bases, o método de vinculação probabilística de dados (*Probabilistic Record Linkage*) (118) é utilizado para uma vinculação de registros centrados no indivíduo. Dessa forma, o método de *Probabilistic Record Linkage* pode auxiliar a tomada de decisão em saúde (119), pois permite a produção de dados e, posteriormente, de evidência de mundo real para parametrizar estudos de farmacoeconomia (p.e., análise de impacto orçamentário) ou de efetividade comparativas entre tecnologias em saúde. Isto posto, os dados e a evidência de mundo real mitigam as incertezas inerentes à tomada de decisão de incorporação de tecnologias em saúde, sendo uma ferramenta importante para os tomadores de decisão do SUS (117).

O método de vinculação probabilística de registros foi realizado utilizando processamento com a linguagem de programação chamado “Scala”, em ambiente de servidores integrados em nuvem utilizando o “Cloudera”. Foram utilizadas 18 etapas com diferentes combinações de características dos pacientes (p.e., data de nascimento, sexo, raça, CEP, nacionalidade e outros). Quando não havia data de nascimento no registro de saúde, um intervalo probabilístico foi calculado com base na data do procedimento e o perfil do paciente. Além disso, para melhorar a qualidade da metodologia, uma coorte bem definida foi definida através da utilização do código internacional de doenças décima edição (CID-10). O sistema de informação conta com campos de CID-10 primário e secundário que foram considerados para a análise. Os CID-10 primários considerados para esta vinculação foram: CID-10: “I50 - Insuficiência cardíaca”, ou “I50.0 - Insuficiência cardíaca congestiva”, ou “I50.9 - Insuficiência cardíaca não especificada”. Por fim, se um registro de saúde foi atribuído a mais de um código de paciente, este registro foi considerado incompatível e o vínculo foi desconsiderado.

No intuito de validar o processo de vinculação, foram realizadas comparações entre o volume de registros de saúde encontrados na base vinculada em relação a base original do DATASUS. Na base vinculada, para os dados oriundos do SIA, foi encontrado um número de

registros de até 10,5% menor, em número de pacientes, a depender da segmentação da análise (350.498 procedimentos na base original *versus* 318.631 procedimentos na base vinculada). Para os dados provenientes do SIH, foi encontrado um número de até 19,5% menor em número de procedimentos (842.720 procedimentos na base original *versus* 702.281 procedimentos na base vinculada). Dada as características do SIH, não é possível comparar o número de pacientes uma vez que essa informação não existe originalmente. Após o processo de vinculação de dados, foi iniciado o processo de seleção de coorte e análise de dados. Este processo foi realizado no ambiente de nuvem “Cloudera”, utilizando a linguagem Python versão 3.10.2 com os pacotes PySpark e Pandas através da plataforma de programação Jupyter Notebook (120–122).