



Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº x

Tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aramis Tupina Alcantara de Moreira

Tháís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Quadros

Quadro 1: Pistas clínicas que podem levantar a suspeita de amiloidose cardíaca em pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca, segundo o posicionamento para diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (42)	18
Quadro 2: Recomendações de uso do tafamidis no tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por sociedades médicas internacionais e nacionais	22
Quadro 3: 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 elaborado pelo demandante	27
Quadro 4 - Características do tafamidis, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA (6)	29
Quadro 5. Comparação dos preços disponíveis nas submissões anteriores	32
Quadro 6. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia – submissão atual	33
Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante	34
Quadro 8. Diferenças observadas entre as submissões anteriores e a atual no que se refere a Pergunta PICO	35
Quadro 9 - 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.	37
Quadro 10 - Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer et al., 2018 (4)	39
Quadro 11 - Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, considerando o ensaio clínico randomizado (ATTR-ACT) (4).	42
Quadro 12 - Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante.	45
Quadro 13 - Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da ATTR-CM.	47
Quadro 14. Comparação das submissões anteriores e da atual em relação aos parâmetros da avaliação econômica	49
Quadro 15. Parâmetro da avaliação econômica - Submissão atual	50
Quadro 16 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.	52

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 17 Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2024 a 2029	55
Quadro 18 Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade determinística e probabilística no novo modelo de impacto orçamentário	57
Quadro 19 - 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\$).	58
Quadro 20 - Comparação do impacto orçamentário entre as submissões anteriores e a submissão atual	59
Quadro 21 - Medicamentos para o tratamento de pessoas maiores de 60 anos de idade com ATTRCM do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III	61
Quadro 22 . Recomendação do tafamidis no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por agências internacionais.	63

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.1.1 Epidemiologia	14
4.1.2 Frequência dos genótipos associados à ATTR-CM	16
4.1.3 Diagnóstico	17
4.2 Tratamento recomendado.....	21
4.2.1 Tratamento sintomático.....	21
4.2.2 Transplante.....	21
4.2.3 Tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina	22
4.3 Necessidades médicas não atendidas.....	23
4.4 Recomendações anteriores da Conitec	24
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	29
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	33
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	33
6.1.1 Resultados da busca	36

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.1.2	Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante.....	36
6.1.3	– Qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo demandante	41
6.2	Caracterização do estudo selecionado pelo NATS	42
6.3	Efeitos desejáveis da tecnologia	43
6.4	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	43
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	44
8	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	59
9	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO.....	62
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	63
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	65
13	REFERÊNCIAS	66
	ANEXO 1. DADOS CLÍNICOS COMPLEMENTARES: ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E DE EXTENSÃO	75
	ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS	79

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Pfizer Brasil Ltda, sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do Tafamidis 61 mg (Vynkella®) no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTR-CM), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tafamidis (Vynkella®)

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

Demandante: Pfizer Brasil Ltda.

Introdução: 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 em 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.

Pergunta: 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: Foi incluído o mesmo estudo das submissões anteriores. Trata-se de um ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança do tafamidis meglumina 80 mg/dia no tratamento da ATTR-CM em seguimento de 30 meses. A principal alteração na evidência na submissão atual se refere à apresentação do tafamidis 61 mg/dia, que é bioequivalente ao tafamidis meglumina 80 mg, conforme descrito pelo demandante e no estudo de extensão do estudo ATTR-ACT publicado com essa formulação específica. Os desfechos primários 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 grave. Na maior parte dos casos, para os desfechos mortalidade por todas as causas e hospitalização por causas cardiovasculares, os riscos de viés foram considerados baixos, com certeza moderada a alta na evidência produzida pelo ECR, respectivamente. O risco de viés para a QV foi considerado alto devido a tratar-se de autorrelato dos pacientes randomizados, com certeza moderada da evidência.

Avaliação econômica: O demandante replicou a avaliação econômica da submissão anterior. Foi elaborado um estudo 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. Nesta submissão, foram incluídos os dados do estudo de extensão do ATTR-ACT e a comprovação da bioequivalência entre o tafamidis meglumina e o tafamidis 61 mg. 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 (DAS) e probabilística (PSA), sendo que a média da RCEI/QALY foi de R\$ 258 mil, com 100% das interações de Método de Monte Carlo no quadrante I (maior efetividade e maior custo). A redução significativa nas RCEI em relação ao modelo submetido em 2022 (relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de recomendação da Conitec nº 795/2022) é justificado pela redução de preço proposto pelo demandante. Após a análise crítica do modelo econômico, foi constatado a mesma limitação já descrita nas submissões anteriores, qual seja 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.

Análise do impacto orçamentário: Foi realizada uma AIO da incorporação do tafamidis 61 mg no SUS, em um 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 (SIH) e do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do Departamento de Informática do SUS, além de dados obtidos a partir da 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 redução significativa do impacto orçamentário incremental em relação ao modelo anteriormente apresentado (relatório de recomendação da Conitec nº 795/2022) é justificada, especialmente, pela redução de preço proposto pela empresa. Vale salientar que o número de 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.

Recomendações internacionais: As agências CADTH, Canadá e SMC, Escócia recomendam a utilização do tafamidis para pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA I e II. Na França, existe a permissão temporária para utilização, enquanto o NICE, no Reino Unido, não recomendou a incorporação.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 06 tecnologias em desenvolvimento para o tratamento de pessoas maiores de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III. São elas: acoramidis (ALXN2060, AG10), um estabilizador de transtirretina (TTR), inotersena e eplotersena, oligonucleotídeos antisenses, vutrisirana e patisirana, tecnologias de RNA de interferência (siRNA) direcionado à TTR-RNA e NNC-6019, um anticorpo monoclonal em fase 2 de desenvolvimento.

Considerações finais: A eficácia e segurança do tafamidis (seja 61 mg ou 80 mg/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 ensaio clínico fase III, randomizado e controlado por placebo denominado ATTR-ACT em todas as duas submissões anteriores e na submissão atual. Para os desfechos mortalidade por todas as causas e hospitalização por causas cardiovasculares, os riscos de viés foram considerados baixos, com certeza moderada a alta na evidência produzida pelo ECR, respectivamente. O risco de viés para a QV foi considerado alto devido a tratar-se de autorrelato dos pacientes randomizados, com certeza moderada da evidência. As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade alta e moderada. Na avaliação econômica replicada em todas as submissões, com algumas alterações na submissão atual em relação a dados de efetividade (sobrevida), manteve-se a limitação em relação aos pacientes que iniciam o modelo no estágio II da doença (classificação funcional NYHA II), sendo considerada uma agregação dos pacientes do estágio I e II (NYHA I/II). Pode-se inferir que a principal alteração nesta submissão se refere ao estudo de bioequivalência do tafamidis 61 mg e à comodidade posológica, além da redução do valor unitário do medicamento, impactando 31% menos em relação a submissão anterior.

Perspectiva do paciente: A chamada pública nº 34/2023 para inscrição para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema ficou aberta entre 15 e 25 de setembro de 2023. Oito pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir do consenso entre as pessoas inscritas. A representante titular, de 61 anos, diagnosticada com cardiomiopatia amiloide em 2020, relatou que, por ter acompanhado o histórico de uma irmã que demorou anos para obter o diagnóstico de amiloidose, conhecia as características da doença e por isso conseguiu obter o seu próprio diagnóstico com rapidez, iniciando imediatamente o tratamento com tafamidis. Com isso, conseguiu evitar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

a progressão da doença e suas consequências.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS do tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Apesar da redução do preço do medicamento em relação às demandas anteriores, considerou-se que a razão de custo-efetividade e impacto orçamentário incrementais da tecnologia continuam altos em comparação ao cuidado padrão, além de permanecerem limitações importantes em relação aos parâmetros do modelo econômico.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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 sobrevivência 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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).

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, 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, o demandante apresenta o pedido de incorporação do tafamidis ácido livre¹, na posologia de 61 mg/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.

4.1.1 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 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-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 \geq 65 anos e que foram internados entre 2000 e 2012 e registrados por meio do sistema de reembolso norte americano de saúde. Os autores verificaram que a prevalência e incidência da amiloidose cardíaca aumentaram neste período, passando de 18,0 casos (IC95%, 11,7-18,5) por 100.000 pessoas-ano para 55,2 (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 \geq 75 anos.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Val122Ile (36), ainda não há publicações com as estimativas da prevalência e incidência da ATTR-CM no país (36).

4.1.2 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 ATTRCM 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 acientes 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 é 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%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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).

4.1.3 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Gilstrap *et al.*, (2019) (32).

Considerando-se a estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) da população brasileira ≥ 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 antihipertensiva, 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 1**.

Quadro 1: Pistas clínicas que podem levantar a suspeita de amiloidose cardíaca em pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca, segundo o posicionamento para diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (42)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 escalade avaliação de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 présintomático e sintomático), imunomarcação 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.

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).

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.2 Tratamento recomendado

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).

4.2.1 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 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).

4.2.2 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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).

4.2.3 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 2.

Quadro 2: Recomendações de uso do tafamidis no tratamento específico da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por sociedades médicas internacionais e nacionais.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Agência	Recomendação	Referência
<i>European Society of Cardiology (ESC)</i>	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 (DGK)</i>	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 (ACC)/ Sociedade Americana de Cardiologia (AHA)/ Heart Failure Society of America (HFSA)</i>	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)

4.3 Necessidades médicas não atendidas

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

- a) As amiloidoses sistêmicas se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos, resultando em morbidade cronicamente debilitante e alta taxa de mortalidade (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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 61 mg 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 (61 mg), quando usado em dose única diária, se mostrou bioequivalente ao tafamidis meglumina 80 mg/dia (4 x 20 mg), 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, o demandante entende que há uma necessidade médica não atendida para o tratamento dos pacientes com essa condição clínica. Assim, o demandante 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.

4.4 Recomendações anteriores da Conitec

Cumpramos contextualizar as duas submissões anteriores do tafamidis meglumina para o tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

acima de 60 anos de idade foi submetida para avaliação da Conitec, por meio da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA.

- No relatório técnico nº 600 de março de 2021, tendo como decisão final a não incorporação do tafamidis meglumina, os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, o preço proposto para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante era muito elevado e não justificado pelas evidências científicas apresentadas, pouco robustas, pois, ainda que a evidência tenha sido avaliada de boa qualidade, baixo risco de viés e alta certeza de evidência para o desfecho primário clinicamente importante, esta possui limitação amostral e imprecisões significativas a ser consideradas. (25);
- No relatório técnico nº 795 de dezembro de 2022, tendo novamente como decisão final a não incorporação do tafamidis meglumina os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, com boa evidência, deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, visto as incertezas relacionadas a população elegível.

Nas duas primeiras submissões (relatório nº 600/2021 e relatório nº 795/2022), foram incluídos dois estudos, um randomizado de fase III e um estudo aberto de fase II. Na submissão atual, foi incluído apenas o estudo randomizado fase III já referido nas submissões anteriores. Assim também, na submissão atual, o demandante replicou o modelo apresentado no relatório técnico nº 795 de 2022, no qual foi apresentado uma análise de custo-utilidade, utilizando um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov para simular múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com CM-TTR, em tratamento com tafamidis ou placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante.

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

Na primeira submissão, o tafamidis meglumina resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custos incrementais de, respectivamente, R\$ 931.918,37 e R\$ 760.018,87 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos. Como resultados da análise, uma ampliação de uso do tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR resultou em um impacto orçamentário de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano e, em um horizonte de temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 1,46 bilhão.

Na segunda submissão, conforme relatório nº 795/2022, tafamidis meglumina resultou em ganhos em anos de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG) a partir de custo incremental de R\$ 473.457,61 e R\$ 369.124,83, respectivamente, por paciente, em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos. Como resultados da análise foi calculado um impacto orçamentário no cenário de referência de R\$ 19,8 milhões no primeiro ano após incorporação do medicamento no SUS e, em um horizonte de temporal de 5 anos, e um total acumulado de aproximadamente R\$ 721,7 milhões em cinco anos.

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

Principais diferenças do atual relatório com os relatórios anteriores

No sentido de contribuir com as avaliações pelo Comitê de Medicamentos da Conitec, o demandante apresentou o Quadro 3 que compara as principais características das duas submissões anteriores com a atual.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 3: 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 elaborado pelo demandante.

	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*	Tafamidis meglumina 20mg <ul style="list-style-type: none"> Preço unitário: R\$ 547,89 Custo tratamento mensal: R\$ 49.310,10 	Tafamidis meglumina 20mg: <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 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 	Tafamidis ácido livre 61mg: <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 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 ^a	Não
Evidências econômicas – custo-utilidade	Custo utilidade <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 	Custo utilidade <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 	Custo utilidade <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

	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> RCEI/LY: R\$ 760 mil RCEI/QALY: R\$ 931 mil 	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> RCEI/LY: R\$ 369,1 mil RCEI/QALY: R\$ 473,5 mil 	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> RCEI/LY: R\$ 173,1 mil RCEI/QALY: R\$ 218,8 mil
Evidências econômicas – impacto orçamentário	Horizonte de cinco anos População estimada pelo método epidemiológico Estimativa de pacientes por ano: <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 Impacto total: <ul style="list-style-type: none"> R\$ 1.457.846.398 	Horizonte de cinco anos População estimada pelo método epidemiológico Estimativa de pacientes por ano*: <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 Impacto total: <ul style="list-style-type: none"> R\$ 910.831.911 	Horizonte de cinco anos População estimada pelo método epidemiológico Estimativa de pacientes por ano: <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 Impacto total: <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).

Relatório P...

Em relação à tecnologia, o demandante submeteu o pedido de registro sanitário do tafamidis na forma de ácido livre (Vynkella®), que, na apresentação de 61 mg, é bioequivalente ao tafamidis meglumina (Vyndaqel®) na dose diária de 80 mg, 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.

Sendo assim, as principais alterações na submissão atual é a inclusão do tafamidis 61 mg, bioequivalente ao tafamidis meglumina na dose diária de 80 mg, além nova proposta de preço unitário, que reduz o custo de tratamento por paciente em relação à segunda submissão de agosto de 2022, o qual contém um desconto do tafamidis meglumina 20 mg sobre o preço unitário do último contrato firmado com o Ministério da Saúde (MS), seguido de uma redução anual adicional, ano a ano, no período de cinco anos. A proposta contempla uma redução de 46% no preço do medicamento para o primeiro ano da incorporação, com descontos progressivos adicionais ao ano. Na primeira demanda, o demandante considerou o uso de quatro cápsulas diárias, entretanto o custo foi calculado com base em três cápsulas para aplicação do desconto.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Após o registro do tafamidis meglumina (Vyndaqel®) 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).

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tafamidis
Nome comercial	Vynkella®
Apresentação	Vynkella® 61 mg em embalagens contendo 30 cápsulas
Detentor do registro	Pfizer Brasil Ltda.
Fabricante	Pfizer Brasil Ltda.
Indicação aprovada na	Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia de

Anvisa	tipo selvagem ou hereditária para reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares.
Indicação proposta	Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.
Posologia e Forma de Administração	61 mg de tafamidis por via oral, uma vez ao dia
Patente	PI0317463 (produto / princípio ativo), vigência prevista até 19/12/2023. BR112017003421 (derivado do produto), vigência prevista até 31/08/2035.

Fonte: Informações disponíveis no dossiê do demandante.

5.1 Posologia e modo de administração

Para pacientes com ATTR-CM (proposta de incorporação), a dose recomendada é 61 mg de tafamidis por via oral, uma vez ao dia (6). É importante ressaltar que cada cápsula de 61 mg de tafamidis é bioequivalente a 80 mg de tafamidis meglumina (quatro cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina) e não é intercambiável por mg (6), conforme discutido no Anexo 1.

5.2 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 mediante 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 (74–76).

5.3 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral da cápsula de tafamidis 61 mg 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).

5.4 Preço proposto para incorporação

O demandante elaborou um histórico em relação as duas submissões anteriores. 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 80 mg/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 (Vyndaqel®) (80 mg/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 a 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 61 mg, é bioequivalente ao tafamidis meglumina (Vyndaqel®) na dose diária de 80 mg, para o tratamento da cardiomiopatia. Assim, em 16 de novembro de 2022, o registro para este novo medicamento foi aprovado pela 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 atual dossiê, a Pfizer submete o pleito de incorporação do tafamidis 61 mg, bioequivalente ao tafamidis meglumina na dose diária de 80 mg, para tratamento da população de pacientes com ATTR-CM, ATTRw ou ATTRh, classes funcionais NYHA II e III, acima de 60 anos de idade.

Dessa forma, para facilitar a interpretação dos valores, foi necessária a elaboração de um quadro comparativo em relação as submissões anteriores e a submissão atual.

Quadro 5. Comparação dos preços disponíveis nas submissões anteriores.

	Primeira submissão	Segunda submissão
Preço para incorporação	Tafamidis meglumina 20 mg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preço unitário: R\$ 547,89 ▪ Custo tratamento mensal: R\$ 49.310,10 	Tafamidis meglumina 20 mg: <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 ▪ 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

Quadro 6. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia – submissão atual.

Apresentação	Ano**	Preço unitário proposto pela empresa	Custo do tratamento mensal	PMVG (18%) ¹	Preço praticado em compras públicas ²
Tafamidis	1	R\$ 448,22	R\$ 13.446,45	R\$ 1.417,05	Não encontrado
	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		

¹Tabela CMED atualizada em 07/02/2024; Foi considerado o PMVG0%, pois é o único disponível na tabela CMED.

²As buscas no BPS e SIASG não demonstraram nenhum registro para o medicamento.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta parte do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Pfizer Brasil LTDA, sobre a eficácia e a segurança do tafamidis 61 mg para o tratamento de pacientes com ATTR-CM (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III e acima de 60 anos de idade, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS), visto que a tecnologia já é incorporada para o tratamento da polinueropatia amiloidótica familiar em estágio inicial da doença.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: 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?

O detalhamento da pergunta de pesquisa é apresentado no Quadro 7.

Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante.

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	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalização por causas cardiovasculares • Mortalidade por todas as causas • 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	Ensaio clínico randomizado

O demandante considerou como comparador o placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante, considerando não haver alternativas medicamentosas para a condição clínica.

Em relação à pergunta PICO, a população se manteve a mesma nas três submissões, qual seja: pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem) nas classes NYHA II e III.

No entanto, nas duas submissões anteriores (relatório nº 600/2021 e relatório nº 795/2022) não houve restrição do comparador e na submissão atual o comparador foi descrito como "placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante". Todavia, conforme descrito no dossiê do demandante, 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.

Em relação submissões anteriores (relatório nº 600/2021 e relatório 795/2022) foi utilizado como intervenção, o tafamidis meglumina. Na submissões atual, o demandante utilizou o tafamidis ácido livre administrado como uma cápsula por dia, totalizando 61 mg/dia, que foi registrado como sendo bioequivalente ao tafamidis na dose de 80 mg/dia.

Na primeira submissão (relatório nº 600/2021), os desfechos foram descritos como avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Entre a segunda submissão e a atual, houve um melhor detalhamento dos desfechos de segurança. Nas duas submissões anteriores, para os tipos de estudos, foram considerados metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais enquanto na submissão atual, apenas ensaios clínicos randomizados.

O detalhamento dessas diferenças observadas entre as submissões está apresentado no Quadro 8.

Quadro 8. Diferenças observadas entre as submissões anteriores e a atual no que se refere a Pergunta PICO.

	Primeira submissão	Segunda submissão	Submissão atual
Tecnologia	Tafamidis meglumina (Vyndaqel®) em cápsulas de 20 mg		Tafamidis ácido livre (Vynkella®) em cápsulas de 61 mg
População	Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III		
Intervenção	Tafamidis meglumina		Tafamidis
Comparador	Sem restrição de comparador		Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante
Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde	<u>Primários:</u> redução da hospitalização e de mortalidade por todas as causas, e qualidade de vida relacionada à saúde <u>Secundários:</u> Perfil de eventos adversos e teste de caminhada de seis minutos	<u>Primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalização por causas cardiovasculares Mortalidade por todas as causas Qualidade de vida <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> Teste de caminhada de seis minutos Eventos adversos não graves ou totais Eventos adversos graves
Tipos de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais	Revisões sistemáticas com e sem meta-análises, ensaios clínicos e estudos de coorte prospectivos e retrospectivos	Ensaio clínico randomizado

Na submissão atual, o demandante optou por incluir apenas ensaio clínico randomizado (ECR) por considerar que se trata do tipo de estudo mais indicado para avaliar a eficácia e a segurança de novas tecnologias em saúde, sendo utilizados os seguintes critérios de exclusão: 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).

No aspecto metodológico, para identificar as evidências o demandante realizou busca no dia 26 de maior de 2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library. (ver dossiê do demandante). Não foram realizadas buscas na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis. As estratégias de busca foram menos específicas e reprodutíveis utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção sem restrições de datas e com uso do filtro de ensaios clínicos nas bases PUBMED e EMBASE. Não foram descritas buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas, nem citadas buscas em registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov).

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.

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 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).

A extração dos dados estava bem detalhada, sendo considerada adequada, com base nas informações obtidas dos estudos incluídos e das métricas usadas para cada desfecho: 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).

6.1.1 Resultados da busca

O demandante encontrou 845 registros (incluindo duplicatas) que 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.

6.1.2 Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante

O demandante replicou o mesmo estudo da submissão anterior, fazendo uma descrição narrativa dos resultados e acrescentou o estudo Lockwood et al., (2020) (87), em que foi demonstrada bioequivalência entre o tafamidis meglumina (80 mg) e o tafamidis ácido livre (61 mg). Conforme descrito pelo demandante, após o registro do tafamidis ácido livre 61 mg, 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 80 mg/dia passaram a receber tafamidis ácido livre 61 mg, a partir de uma emenda ao protocolo original registrado no

ClinicalTrials.gov. De forma semelhante ao ATTR-ACT, tafamidis ácido livre 61 mg 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. A síntese dos resultados de eficácia está apresentada no Quadro 9. As referências excluídas na fase de análise dos textos completos estão listadas no Anexo 3.

Quadro 9 - 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)
					<u>Intervenção:</u> Tafamidis meglumina 20mg/dia ou 80mg/dia*	<u>Comparador:</u> Placebo	
Maurer et al., (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 Idade mediana (anos) Sexo masculino Sexo feminino ATTR-CM selvagem ATTR-CM hereditário NYHA I NYHA II NYHA III	264 75 (46–88) 241 (91,3%) 23 (8,7%) 201 (76,1%) 63 (23,9%) 24 (9,1%) 162 (61,4%) 78 (29,5%)	177 74 (51–89) 157 (88,7) 20 (11,3%) 134 (75,7%) 43 (24,3%) 13 (7,3%) 101 (57,1%) 63 (35,6%)	30

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)

Descrição narrativa do 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 (20 mg/dia ou 80 mg/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 causas 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 20 mg (4 cápsulas de 20 mg), 20 mg/dia do medicamento ou placebo uma vez ao dia, na proporção de 2:1:2, por 30 meses.

Pacientes que apresentaram eventos adversos possivelmente associados ao tratamento e que poderiam afetar a adesão ao regime medicamentoso ou a continuação no estudo foi ofertada a opção de receber uma dose reduzida (pacientes recebendo 80 mg/dia passariam a receber uma dose de 40 mg/dia, e todos os outros pacientes continuariam a receber a dose estipulada na randomização).

A análise por intenção de tratar (ITT) modificada incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo, e que passaram por, pelo menos, uma avaliação de eficácia pós-baseline. Contudo, devido a todos os pacientes randomizados terem preenchido os critérios definidos, a presente análise foi, na prática, por ITT tradicional. A análise de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo.

Após triagem inicial, 441 pacientes foram elegíveis, sendo 264 randomizados para receber tafamidis meglumina (80 mg/dia ou 20 mg/dia) e 177 para receber placebo. Entre os pacientes randomizados, 106 (24%) apresentavam ATTR-CM hereditária, sendo Val122Ile, Thr60Ala, e Ile68Leu as mutações mais comuns. A adesão ao tratamento pré-definido (recebimento de $\geq 80\%$ 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.

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 (para 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 10 - 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 sobrevida de Kaplan-Meier mostraram que o tratamento com tafamidis meglumina resultou em uma redução da mortalidade por todas as causas, com as curvas divergindo após aproximadamente 18 meses de tratamento (4).

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 placebo (4).

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: $\pm 9,24$; p sendo as primeiras diferenças observadas no mês seis, considerando-se a avaliação de 155 pacientes no grupo tafamidis e 70 no grupo placebo (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 (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).

6.1.3 – Qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo demandante

O risco de viés para os desfechos primários e secundários do estudo ATTR-ACT 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.

Analisando as considerações sobre a avaliação do risco de viés da submissão atual, constata-se que as análises e justificativas são idênticas a submissão anterior, que foi avaliada como adequada.

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos descritos no estudo ATTR-ACT (4) 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, assim como na submissão anterior (quadro 11)

Quadro 11 - 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.

Tendo em vista que as considerações sobre a qualidade da evidência é idêntica a submissão anterior, com as justificativas plausíveis, entende-se que o processo foi adequado.

6.2 Caracterização do estudo selecionado pelo NATS

A reprodução da busca pelo NATS, manteve a mesma pergunta PICO estruturada pelo demandante. A estratégia de busca utilizada pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante. A evidência incluída foi a mesma selecionada e apresentada pelo demandante.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

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

Ademais, 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 (61 mg/dia, em cápsula única) e o tafamidis meglumina (80 mg/dia, 4 × 20 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 80 mg/dia. Como limitações desse estudo, podem ser citados a não inclusão de mulheres 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.

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

As principais preocupações de segurança identificadas para o tratamento com uso de tafamidis meglumina no estudo ATTR-ACT (26) são os eventos adversos que surgiram durante o tratamento que foram geralmente de gravidade leve a moderada, e a descontinuação permanente de tafamidis meglumina ou placebo como resultado de eventos adversos foi menos comum no grupo de tafamidis meglumina do que no grupo placebo.

A redução da dose relacionada a eventos adversos foi incomum e os resultados das análises laboratoriais relacionadas à segurança não diferiram entre os grupos tafamidis meglumina e placebo. Tanto diarreia quanto infecções do trato urinário, eventos adversos relatados anteriormente em pacientes com polineuropatia amilóide familiar, foram menos comuns em pacientes que receberam tafamidis meglumina do que naqueles que receberam placebo.

Além disso, a principal limitação do ECR ATTR-ACT foi o fato dos resultados terem sido agregados para os pacientes nos grupos NYHA I e II.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia e qualidade de vida), com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança) é possível observar que a literatura avaliada aponta benefícios potenciais no que diz respeito a resposta clínica e remissão clínica dos indivíduos, sugerindo similaridades entre as formas farmacêuticas, apesar de não serem resultados significativos.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Os resultados da síntese de evidência descritos de forma detalhada no dossiê do demandante 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 pelo demandante, foi replicada a mesma análise de custo-utilidade (ACU) da submissão anterior, com modelagem de multiestado de Markov, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro), e uma planilha padronizada.

7.1 Análise da avaliação econômica

O **Quadro 12** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 12 - Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	Pacientes com idade \geq 60 anos diagnosticados com ATTR-CM (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Tafamidis	Adequado
Comparadores	Placebo, melhor cuidado de suporte ou transplante	Adequado
Horizonte temporal	Lifetime – 25 anos	Adequado.
Desfecho(s) de saúde	Clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Anos de vida ganho (LY – life years). • Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>); 	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado.
Estimativa dos custos	Macrocusteio (top-down) Médicos diretos (medicamentos, administração, hospitalização, manejo de eventos adversos, acompanhamento, transplante e dispositivos de assistência mecânica cardíaca e morte)	Adequado
Moeda	Reais (R\$/BRL)	Adequado
Tipo de modelo	Análise de Custo-Utilidade	Adequado
Tipo de modelagem	Modelo multiestado de Markov	Adequado
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequado
Premissa 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 ATTRACT (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 80 mg/dia ou tafamidis ácido livre 61 mg são tecnologias bioequivalentes 	
Unidade Monetária	Real	Adequado
Método de Modelagem	Modelo multiestado de Markov	Adequado

O demandante replicou a avaliação econômica já submetida nas submissões anteriores (relatório nº 600/2021 e relatório nº 795/2022) no que se refere aos modelos e parâmetros incluídos.

Dessa forma, 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. Ademais, o modelo assumiu 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.

Em relação a sobrevida, foram utilizados os dados internos do estudo de extensão do estudo ATTR-ACT 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.

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.

Também foi calculado 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 $1,42 \times 10^{-7}$ (ver dossiê do demandante).

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.

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.

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 (ver dossiê do demandante).

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 13.

Quadro 13 - 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*.

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

a) Custo do tratamento da ATTR-CM: Considerou-se o modelo de preço reduzido proposto pelo fabricante para o

tafamidis 61 mg;

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).

7.1.1- Preço para incorporação do tafamidis 61 mg no tratamento da ATTR-CM selvagem e hereditária

O preço proposto para a incorporação do tafamidis 61 mg 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 20 mg/dia, considerando-se o preço unitário praticado no âmbito do contrato nº 174/2023. Ao preço unitário do tafamidis meglumina 20 mg 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 14. Lembrando-se que o custo de tratamento da ATTR-CM com tafamidis meglumina corresponde ao uso de 4 cápsulas de 20 mg/dia.

Quadro 14. Comparação das submissões anteriores e da atual em relação aos parâmetros da avaliação econômica.

	1ª Submissão		Incremental	2ª submissão		Incremental
	Tafamidis meglumina	Tratamento sintomático		Tafamidis meglumina	Tratamento sintomático	
Custo total	R\$ 2.348.889,09	R\$ 12.478,73	R\$ 2.336.410,36	R\$ 1.220.718,42	R\$ 11.668,41	R\$ 1.209.050,01
AVAQ	4,60	2,10	2,51	4,37	1,82	2,55
AVG	6,18	3,10	3,07	5,86	2,59	3,28
RCUI (R\$/AVAQ ganho)			R\$ 931.918,37			R\$ 473.457,61
RCEI (R\$/AVG)			R\$ 760.018,87			R\$ 369.124,83

Fonte: Elaborado com base nas submissões anteriores

Quadro 15. Parâmetro da avaliação econômica - Submissão atual.

	Submissão atual		Incremental
	Tafamidis 61 mg	Tratamento sintomático	
Custo total	R\$ 542.417,54	R\$ 10.005,09	R\$ 532.412,45
AVAQ	5,69	2,26	2,43
AVG	4,27	1,84	3,08
RCUI (R\$/AVAQ ganho)			R\$ 218.771,40
RCEI (R\$/AVG)			R\$ 173.132,26

Fonte: Elaborado com base no dossiê do demandante

Os dados de utilidade descritos nas duas submissões anteriores e na submissão atual são idênticos.

Na submissão atual, o demandante informou que 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). Sendo assim, foi utilizado como referência o seguinte estudo:

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.

Na segunda submissão, foi utilizado os mesmos valores, porém referenciando o documento abaixo:

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina [Internet]. Brasília: CONITEC; 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210319_relatrio_600_tafamidismeglumina_cm-ttr.pdf

Na primeira submissão, foi utilizado os mesmos valores, porém referenciando o estudo abaixo:

Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dzung J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 Mar 12;2(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000098>

Portanto, em relação aos dados de utilidade, não é possível confirmar a fonte correta. Considerando que os valores de utilidade foram idênticos nas três submissões, a diferença foi observada nos dados de efetividade para obter o QALY.

Na submissão atual, o demandante utilizou os dados de efetividade 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. A partir da confirmação da bioequivalência a eficácia e segurança do tafamidis 61 mg foi avaliada por meio de um estudo de extensão (72 meses de seguimento), utilizou-se os dados do estudo de extensão para a parametrização das curvas de sobrevida dos pacientes tratados com tafamidis 61 mg no modelo econômico.

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.

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 variou 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).

O demandante salientou 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 61 mg, 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 61 mg (10). Portanto, para o braço placebo, foram utilizados os dados de até 30 meses obtidos do estudo ATTR-ACT (4)

Após a avaliação crítica do modelo, constatou-se algumas limitações em sua construção, tais como a falta da referência sobre os dados de utilidade e as modificações ao longo das submissões sobre os parâmetros de efetividade, mesmo sendo embasado no mesmo estudo clínico.

Diante desse contexto, ainda permanecem incertezas na análise econômica que pode superestimar os benefícios e por consequência a eficiência do uso da tecnologia no âmbito do SUS.

7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)

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. Os principais aspectos da AIO foram sumarizados e estão mostrados no **Quadro 16**.

Quadro 16. 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

7.2.1- Métodos

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo foram 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.

7.2.2- População elegível

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. 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 metaanálise 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 dossiê do demandante. A análise compreendeu 13 anos de seguimento dos pacientes das bases SIA/SUS e SIH/SUS. No total, considerando a população ≥ 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).

7.2.2.1- 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). Consequentemente, 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 dossiê do demandante. 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%.

7.2.2.2- 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, consequentemente, 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 dossiê do demandante. 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%.

7.2.2.3- 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 se considerando 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 17**.

Quadro 17. 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 IC-FEP	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; IC-FEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ATTR-CM: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; NYHA: New York Heart Association.

7.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Ministério da Saúde.

7.4 Intervenção

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

7.5 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.

7.6 Horizonte de tempo

O impacto orçamentário foi calculado no período de cinco anos.

7.7 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com tafamidis 61 mg no tratamento da ATTR-CM. O demandante está propondo um modelo que prevê a redução anual do preço do medicamento, no período de cinco anos. Portanto, para o impacto anual incremental, considerou-se a população estimada e o preço para o ano correspondente. Como informado, 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.

7.8 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 (Quadro 18).

Quadro 18. 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	Varição padrão (PSA)	Distribuição (PSA)
Prevalência de insuficiência cardíaca	1,42%	0,957%	1,883%	0,6%	Beta
Taxa de insuficiência cardíaca e ICPEP	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

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

7.9 Resultado do impacto orçamentário

7.9.1 Caso-base

O demandante adotou os valores esperados para todas as variáveis inseridas no novo modelo, estimando que o impacto orçamentário incremental da incorporação do tafamidis 61 mg no SUS seja de aproximadamente R\$ 496,8 milhões, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 19.

Quadro 19. 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 Considerações sobre o modelo de impacto orçamentário

A AIO avaliou a incorporação do tafamidis 61 mg no SUS, como forma de tratamento mais eficaz do que o tratamento sintomático ou transplante cardíaco da ATTR-CM. Ressalta-se que, devido a insuficiência de dados epidemiológicos da doença, a população elegível ao tratamento com tafamidis 61 mg 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 (ver dossiê do demandante) 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 às últimas propostas de incorporação do tafamidis meglumina, especialmente, devido à proposta reduzida de preço, o que demonstra a importância desse modelo de preço para viabilizar a incorporação do tafamidis no SUS. Paralelamente, o número de 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).

Com o intuito de comparar o modelo de impacto orçamentário entre as submissões anteriores e a submissão atual, foi elaborado o quadro 20.

Quadro 20- Comparação do impacto orçamentário entre as submissões anteriores e a submissão atual.

População elegível	1ª submissão	2ª submissão	Submissão atual
2020	R\$ 31.449.136		
2021	R\$ 99.729.522		
2022	R\$ 200.974.902		
2023	R\$ 416.959.943	R\$ 19.828.700,39	
2024	R\$ 708.732.893	R\$ 58.620.108,29	R\$ 16.291.610,77
2025		R\$ 109.470.685,41	R\$ 45.294.281,60
2026		R\$ 209.066.488,15	R\$ 80.997.259,52
2027		R\$ 324.801.685,67	R\$ 150.235.075,77
2028			R\$ 203.971.770,52
Total	R\$ 1.457.846.398	R\$ 721.787.667,91	R\$ 496.789.998,19

Analisando o modelo de impacto orçamentário em cinco anos entre a submissão anterior e a submissão atual, houve uma redução de aproximadamente 31%. Essa diferença pode ser atribuída parcialmente a cálculo total da população elegível em cinco anos na submissão atual, que considerou 3.733 pacientes, diferindo em mais de 1.000 pacientes em relação a submissão anterior.

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 20 mg é adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, via importação direta, a mesma modalidade deve acontecer para o tafamidis 61 mg. Nesse sentido, o custo de aquisição do tafamidis 61 mg, 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

8 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar tecnologias para o tratamento de pessoas maiores de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (ATTRCM), do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III. A pesquisa foi realizada em 04 de novembro de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy | (ATTR-CM) | Phase 2, 3, 4 |

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificados 06 medicamentos para o tratamento de pessoas de 60 anos ou mais de idade com ATTRCM do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III (Quadro 21).

Quadro 21: Medicamentos para o tratamento de pessoas maiores de 60 anos de idade com ATTRCM do tipo selvagem ou hereditária, classes funcionais NYHA II e III.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Acoramidis	Estabilização da TTR	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Inotersena	Inibição da TTR	Subcutânea	Fase 2	
Eplintersena		Subcutânea	Fase 3	
NNC-6019		Endovenosa	Fase 2	
Vutrisirana	Inibição da produção hepática de TTR	Subcutânea	Fase 3	
Patisirana		Endovenosa	Fase 3	

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 07/11/2023.

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

Acoramidis (ALXN2060, AG10) é um estabilizador de transtirretina (TTR) em desenvolvimento para potencial tratamento de cardiomiopatia amiloidose relacionada à TTR (ATTRCM)⁵, proposto para uso oral de 800mg, duas vezes ao dia, avaliado em ensaios de fase 3 (NCT04622046, NCT04988386, NCT03860935), envolvendo participantes entre 18 e 90 anos de idade com diagnóstico de ATTRCM, classe funcional I a III pela *New York Heart Association* (NYHA), que receberam a intervenção por 30 meses. Um dos ensaios foi concluído em 2023, mas sem resultados até o momento; enquanto os demais têm previsão de conclusão a partir de 2024⁴. Não havia registro do acoramidis para ATTRCM na Anvisa, EMA e FDA até a elaboração desta seção^{1,2,3}.

Inotersena é um oligonucleotídeo *antisense* direcionado à TTR, que se liga ao ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) TTR, causa sua degradação, reduz a síntese e secreção hepática da proteína TTR mutada e selvagem, com consequente redução da formação de depósitos fibrilares amiloides TTR¹. O medicamento, que possui registro para o tratamento da polimneuropatia amiloidótica familiar (PAF), está sendo avaliado em estudo de fase 2 (NCT03702829), envolvendo participantes entre 18 e 85 anos de idade, com cardiomiopatia amiloide TTR, NYHA I a III, com previsão de conclusão em 2022, mas, até a última atualização desta seção, não constavam informações sobre seu andamento no *ClinicalTrials* nem registro da tecnologia na Anvisa, EMA e FDA para ATTRCM^{1,2,3}.

Eplotersena é outro oligonucleotídeo *antisense* inibidor de TTR e da consequente deposição de proteína amiloide⁵, para uso subcutâneo uma vez ao mês, avaliado em ensaios de fase 3 (NCT05667493, NCT04136171), com previsão de conclusão a partir de 2025, envolvendo 1400 participantes maiores de 18 anos com ATTRCM NYHA I a III, a fim de avaliar segurança e eficácia do medicamento⁴. Não havia registro do medicamento para ATTRCM na Anvisa, EMA e FDA até a elaboração desta seção^{1,2,3}.

NNC-6019 é um anticorpo monoclonal também inibidor de TTR, que se liga às suas conformações amiloidogênicas mal dobradas, para o tratamento potencial da amiloidose transtirretina amiloide (ATTRCM)⁵. Está em fase 2 de desenvolvimento, através do ensaio NCT05442047, randomizado, multicêntrico, cego, recrutando 99 participantes entre 18 e 85 anos de idade, com a doença e NYHA II e III, para administrações venosas de 10 ou 60 mg/Kg do medicamento, mensalmente, durante 52 semanas, com previsão de conclusão em 2025⁴. Não havia registro do medicamento para ATTRCM na Anvisa, EMA e FDA até a elaboração desta seção^{1,2,3}.

Vutrisirana consiste em RNA de interferência (siRNA) direcionado à TTR-RNA, com potencial de inibir a produção hepática de TTR mutante e não mutante^{1,5}, minimizar a formação de depósitos amiloides e miocardiopatia progressivas¹. Está em fase 3 de pesquisa (NCT04153149) para potencial tratamento de pessoas com ATTRCM hereditária ou selvagem, exceto NYHA III e IV. O estudo, que envolve 655 participantes entre 18 e 85 anos de idade, testará doses subcutâneas de 25mg a cada 3 meses, teve início em 2019 e possui a previsão de conclusão em 2026⁴. Apesar de este medicamento estar registrado para PAF nas agências sanitárias pesquisadas, não possuía aprovação para ATTRCM até a elaboração desta seção^{1,2,3}.

Patisirana é outra tecnologia siRNA inibidora da produção de TTR sérica que reduz os depósitos amiloides nos tecidos, por meio da degradação catalítica do RNA da TTR no fígado¹. Um estudo de fase 3 (NCT03997383), previsto para finalizar em 2025, envolvendo 360 pessoas entre 18 e 85 anos de idade com ATTRCM, exceto NYHA III e IV, testará a administração endovenosa do medicamento, a fim de avaliar sua eficácia e segurança nessa condição clínica. A tecnologia recebeu designação de droga órfã em 2020 na FDA e EMA para ATTRCM. Apesar de este medicamento também estar registrado para PAF, não havia autorização para a ATTRCM nas agências sanitárias pesquisadas até a elaboração desta seção^{1,2,3}.

Não há parecer sobre os referidos medicamentos nas agências de avaliação de tecnologias em saúde canadense, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), ou inglesa, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)^{6,7} para essa condição clínica até a elaboração desta seção.

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

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 22. De todas as agências citadas abaixo, todas avaliaram a incorporação do tafamidis 61 mg, exceto a CADTH que já tinha avaliado a incorporação do tafamidis meglumina 80 mg/dia.

Quadro 22. Recomendação do tafamidis no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina por agências internacionais.

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.

Em relação as recomendações de outras agências de ATS no mundo, foi realizada uma atualização sobre a recomendação da Scottish Medicines Consortium (SMC), que depois de considerar todas as evidências disponíveis e os resultados, o Comitê recomendou a utilização do tafamidis, em 06 de outubro de 2023.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança do tafamidis (seja 61 mg ou 80 mg/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 ensaio clínico fase III, randomizado e controlado por placebo denominado ATTR-ACT em todas nas duas submissões anteriores e na submissão atual.

De acordo com análise do RoB 2.0, para os desfechos mortalidade por todas as causas e hospitalização por causas cardiovasculares, os riscos de viés, 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. As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade alta e moderada.

Na avaliação econômica, foi realizada uma ACU, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com CM-TTR nas classes funcionas II ou III, considerando-se a transição por diferentes estados, de acordo com os estágios da classificação NYHA. De acordo com o resultado apresentado, nas duas submissões anteriores e na submissão atual, a principal limitação dos dados de eficácia para os pacientes que iniciam o modelo no estágio II da doença (classificação funcional NYHA II), é a agregação dos pacientes do estágio I e II (NYHA I/II). 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 20 mg é adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, via importação direta, a mesma modalidade deve acontecer para o tafamidis 61 mg. Nesse sentido, o custo de aquisição do tafamidis 61 mg, 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

Pode-se inferir que a principal alteração nesta submissão se refere ao estudo de bioequivalência do tafamidis 61 mg e a comodidade posológica, além da redução do valor unitário do medicamento impactando 31% menos em relação a submissão anterior.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública 34/2023 para inscrição para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema ficou aberta entre 15 e 25 de setembro de 2023. Oito pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir do consenso entre as pessoas inscritas

A representante titular, de 61 anos, inicialmente relatou um caso de amiloidose ocorrido em sua família. Contou que teve uma irmã falecida em 2018, aos 57 anos, que desde os 30 sofria com dores pelo corpo, cainbras, formigamentos e dormências, em um nível que às vezes a impediam até mesmo de se movimentar. Ela passou por vários médicos, recebendo inúmeros diagnósticos e fez inúmeros tratamentos, a maioria à base de corticoides, que a deixavam inchada e com peso muito elevado. Por volta dos 45 anos começou a apresentar problemas cardíacos e com isso começou uma nova sequência de médicos, diagnósticos e tratamentos sem efeito. Em 2017 foi internada pela primeira vez, por vários dias, alguns deles em UTI. Após este, aconteceram mais episódios de internamento. No final de 2017, a família soube de parentes com amiloidose. Vários exames foram feitos e ela foi finalmente diagnosticada, porém, mesmo com o diagnóstico e tratamento adequado, sobrou-lhe pouco tempo de vida. Em março de 2018 foi internada mais uma vez, falecendo após alguns dias.

A representante titular passou então a relatar a sua história, contando que em junho de 2020 apresentou sintomas cardíacos e contou ao médico sobre o sofrimento da irmã. Após alguns exames, o diagnóstico de amiloidose foi estabelecido. Diferentemente do que ocorreu com sua irmã, obteve o diagnóstico no início da doença, iniciando imediatamente o tratamento correto. Primeiramente usou tafamidis 20 mg, mas em outubro de 2020 começou a usar uma dose maior, de 80 mg. Para alcançar a dose prescrita necessita ingerir diariamente, de uma vez, 4 cápsulas grandes de 20 mg. Ressaltou que desde que soube da existência da apresentação do medicamento em uma única cápsula, para uso uma vez ao dia, tem desejado usufruir desta possibilidade.

Mencionou que, em contato com outras pessoas acometidas pela doença ou em grupos de pacientes, comenta-se a impossibilidade de controlar a amiloidose cardíaca sem uso do tafamidis, pois nenhum outro medicamento é capaz de parar a progressão da doença, que continua a evoluir e não permite aos pacientes suportarem suas consequências por muito tempo. Falou que é triste descobrir que possui uma doença rara que não tem cura, mas que considera muito mais doloroso saber que existe um tratamento que proporciona melhor qualidade de vida e sobrevida, porém é de difícil acesso.

Ao responder a uma pergunta sobre diferenças das doses e eventos adversos, respondeu que mesmo com a baixa expectativa de vida, não houve progressão da patologia pois o medicamento estabilizou a doença. Não relatou eventos adversos. Um integrante do Comitê perguntou se quando começou a usar o medicamento já sentia algum sintoma ou se começou a usar o medicamento de maneira preventiva. Respondeu que trabalha em pé e que sentia muito cansaço, além de uma exaustão anormal ao final do dia, como se tivesse feito muito esforço. Quando começou a tomar 80 mg de tafamidis meglumina o cansaço diminuiu. Avalia que o medicamento trouxe-lhe grande benefício, pois atualmente, mesmo quando sente cansaço, não é igual ao que sentia antes de tomar o medicamento. Ainda em resposta ao mesmo interlocutor, informou que nunca precisou ficar internada e que seu exame de cintilografia foi classificado como grau 3.

Respondendo a outra integrante do Comitê, sobre seu conhecimento de experiências de pessoas que não tiveram

a mesma oportunidade de obter o diagnóstico precoce e receber o tratamento no tempo adequado, ela falou da experiência da própria família. Neste caso, a paciente fez uma busca e estima ter encontrado cerca de 30 integrantes com amiloidose cardíaca, dentre os quais muitos já faleceram, sem tratamento. Disse que os que tomam o medicamento em avaliação estão bem, como uma irmã que utiliza tafamidis e um primo que já toma 80 mg. Outros familiares estão em busca de tratamento e alguns já faleceram.

Uma terceira integrante do Comitê perguntou sobre a obtenção do medicamento. A representante titular informou que a obtenção é por via judicial, mas que ocorrem interrupções no fornecimento, ficando às vezes mais de um mês sem acesso. Nos períodos que fica sem tomar o medicamento, diz que o cansaço retorna, mas quando volta a tomar, percebe que com uma semana já está novamente estável.

O vídeo da 127ª reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=qnCrFUwAUkc>.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS do tafamidis 61 mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Apesar da redução do preço do medicamento em relação às demandas anteriores, considerou-se que a razão de custo-efetividade e impacto orçamentário incrementais da tecnologia continuam altos em comparação ao cuidado padrão, além de permanecerem limitações importantes em relação aos parâmetros do modelo econômico.

13 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_Tafamidismeglumina_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/ptbr/midias/consultas/relatorios/2022/20221107_relatorio_tafamidis_cmttr_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/ptbr/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 n o 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/ptbr/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. Longterm 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 outpatient 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/orphandesignation/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, Matsushita 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-comPirofosfato-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-rename2022_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/newsevents/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/pressrelease/press-releasedetail/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=yg56Tc7NWo>.
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/ptbr/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-cardiacamyloidosis>
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/ptbr/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/ptbr/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistem_atica.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. 1489.
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%2C2020_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-resubsmc2426/>. 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-deavaliacao-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://bvsmms.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/RBT2023-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/regulator/information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokineticendpoints-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.

Referências MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
2. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
3. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
4. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 07 de fevereiro de 2024 Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
5. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
6. Página Inicial do Cadth - *Canadian Agency for Drugs and Technologies* [Internet]. Acessado em 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
7. Página Inicial do Nice - *National Institute for Clinical Excellence* [Internet]. Acessado em 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>

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

Conforme explicado anteriormente, a intervenção selecionada no PTC foi tafamidis meglumina 80 mg/dia ou tafamidis ácido livre 61 mg, 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 (AUCt), concentração plasmática máxima observada (C_{máx}) e tempo da concentração plasmática máxima (T_{máx}).

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 (ASCT) 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, 4 x 20 mg). Ou seja, participantes repetidamente expostos ao tafamidis ácido livre (61 mg/dia) apresentaram uma pequena diferença positiva nos níveis plasmáticos em relação aos participantes que receberam tafamidis meglumina (80 mg/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.

Os resultados para concentração máxima observada (C_{máx}) também são consistentes com a hipótese de bioequivalência, visto que o intervalo de confiança (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.

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, 4 x 20 mg). Nesse aspecto, ao ser bioequivalente ao tafamidis meglumina 80 mg/dia, tafamidis ácido livre 61 mg 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 sobrevida em longo prazo do tratamento com tafamidis meglumina em pacientes com ATTR-CM. 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 80 mg no estudo ATTR-ACT poderiam reduzir a dose para 40mg e, na extensão, esses pacientes poderiam ter suas doses reduzidas para 20 mg. Devido a uma emenda ao protocolo, todos os pacientes incluídos na extensão passaram a receber tafamidis ácido livre 61 mg, considerando-se a bioequivalência com o tafamidis meglumina 80 mg/dia, conforme explicado anteriormente.

Essa análise comparou os pacientes que receberam, inicialmente, tafamidis meglumina 80 mg no estudo ATTR-ACT, continuando com tafamidis meglumina 80 mg e, posteriormente, tafamidis ácido livre 61 mg (tafamidis contínuo) aos pacientes que receberam placebo inicialmente e depois tafamidis (placebo para tafamidis). Os pacientes que receberam tafamidis meglumina 20 mg 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 80 mg e 177 que receberam placebo. Um total de 110 pacientes que receberam tafamidis meglumina 80 mg 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 80 mg e 28 para tafamidis meglumina 20 mg. 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 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 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.

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. 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 (80 mg e 20 mg) ou placebo no estudo ATTR-ACT. Nenhuma nova questão de segurança foi reportada nos pacientes tratados com tafamidis meglumina 80 mg ou com tafamidis ácido livre 61 mg. 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. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Quadro 23.

Quadro 23 - Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136