NOTA TÉCNICA Nº 2998/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [redacted]
1.2. Processo nº 5008461-74.2025.4.03.0000
1.3. Data da Solicitação: 29/04/2025
1.4. Data da Resposta: 30/05/2025

2. Requerido

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

3.1. Data de Nascimento/Idade: 25/03/1937 – 88 anos
3.2. Sexo: Masculino
3.3. Cidade/UF: Campinas/SP
3.4. Histórico da doença: AMILOIDOSE CARDÍACA - (CID 10 E85)

4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

Não apresentada para elaboração desta nota técnica.

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

Não há disponíveis tratamentos voltados para o tratamento etiológico da doença, e sim ao manejo de suas complicações cardíacas, que sejam medicamentos, reabilitação e transplante cardíaco.

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

Os estudos fizeram uma comparação entre o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide, do tipo hereditário e selvagem, com placebo e com o tafamidis meglumina. Dentre os resultados, é possível observar uma superioridade do medicamento na redução da mortalidade e das hospitalizações por causas relacionadas à

problemas com o coração, ao longo de 30 meses de acompanhamento, em relação ao placebo. A segurança na utilização do tafamidis meglumina foi semelhante à do placebo, no entanto, o medicamento apresentou uma menor taxa de descontinuação em seu uso. Todos os pacientes presentes no estudo que fizeram uso do medicamento apresentaram um ou mais eventos adversos, como insuficiência cardíaca, falta de ar e inchaço. No ensaio clínico com maior número de pacientes (n= 441), a diferença na mortalidade por todas as causas e na frequência de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares favoreceu o tafamidis em relação ao placebo, exceto em pacientes com doença classe III da NYHA no início do estudo, entre os quais as taxas de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares foram maiores entre os pacientes que receberam tafamidis do que entre os que receberam placebo (Maurer, 2018).

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

Não há disponíveis tratamentos voltados para o tratamento etiológico da doença, e sim ao manejo de suas complicações cardíacas, que sejam medicamentos, reabilitação e transplante cardíaco.

5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
Tafamidis meglumina (Vyndaqel) 20mg	TAFAMIDIS MEGLUMINA	1211004620041	Sim	Não há disponíveis tratamentos voltados para o tratamento etiológico da doença, e sim ao manejo de suas complicações cardíacas, que sejam medicamentos, reabilitação e transplante cardíaco	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
Tafamidis meglumina	VYNDAQEL	PFIZER BRASIL LTDA	20 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 120	R$ 81.157,49	4 comp/dia	R$ 973.889,88
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R$ 973.889,88		
MÉDICO PRESCRITOR				**SAÚDE PÚBLICA**		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência maio de 2025

5.3. Recomendações da CONITEC: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tafamidis 61mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ref.: 25000.119685/2023-92.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

As amiloidoses são um grupo de doenças raras causadas pelo depósito de proteínas que sofreram uma má formação, chamadas amiloides, nos órgãos e tecidos. O acúmulo dessas proteínas ocasiona a criação de fibras que podem impedir o funcionamento dos órgãos.

Várias proteínas já foram identificadas como sendo capazes de causar amiloidose, dentre elas está a transtirretina (TTR), uma proteína de transporte produzida principalmente no fígado. Mutações que desestabilizam a TTR resultam em amiloidose associada à TTR, a forma mais comum de amiloidose hereditária (familiar).

A cardiomiopatia amiloide associada à TTR ocorre quando as proteínas amiloides se acumulam no coração. Essas proteínas podem se infiltrar e causar danos em todas as estruturas do coração. Os sintomas da cardiomiopatia amiloide geralmente incluem insuficiência cardíaca, falta de ar relacionada ao esforço físico, edema e baixa pressão arterial.

A condição pode se manifestar a partir de duas origens, de forma hereditária (quando existe uma predisposição genética) ou de forma selvagem (quando é adquirida com a idade, por exemplo). A do tipo hereditária ocorre de forma semelhante entre homens e mulheres e ocorre com mais frequência em pessoas entre 50 e 60 anos.

Atualmente, no âmbito do SUS, não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para cardiomiopatia amiloide. Na prática clínica, o tratamento envolve a avaliação do paciente para transplante de fígado, podendo também ser realizado em conjunto ao transplante do coração. O transplante de fígado é indicado, pois a proteína que origina a doença é produzida nesse órgão. Assim, espera-se que, com a remoção do órgão, consiga se evitar que mais proteínas amiloides se acumulem no coração, reduzindo o ritmo da doença. O transplante deve ser realizado no estágio inicial da doença, já que não é uma medida curativa, mas sim preventiva.

Entretanto, nem sempre os transplantes são bem-sucedidos, pois existem mutações da proteína amiloide que podem progredir para o coração mesmo após o transplante de fígado, a depender do avanço da doença e do tipo de mutação da proteína.

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

Com o surgimento de medicamentos que podem estabilizar a proteína amiloide, o transplante de fígado diminuiu drasticamente. O tafamidis meglumina apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e atualmente, a dosagem de 20 mg, é indicada para o tratamento de amiloidose, associada à proteína amiloide produzida no

fígado, em pacientes adultos com polineuropatia sintomática (amiloidoses que ocorrem em outros órgãos, que não o coração), em estágio inicial ou intermediário. A dosagem de 80 mg (ministrada em 4 cápsulas de 20 mg) é indicada para o tratamento de amiloidose, associada à proteína amiloide produzida no fígado, em pacientes adultos com cardiomiopatia de tipo selvagem ou hereditária. A função do medicamento é estabilizar a formação das proteínas do tipo amiloide geradas no fígado, reduzindo o ritmo de progressão da doença.

Os estudos fizeram uma comparação entre o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide, do tipo hereditário e selvagem, com placebo e com o tafamidis meglumina. Dentre os resultados, é possível observar uma superioridade do medicamento na redução da mortalidade e das hospitalizações por causas relacionadas à problemas com o coração, ao longo de 30 meses de acompanhamento, em relação ao placebo. A segurança

na utilização do tafamidis meglumina foi semelhante à do placebo, no entanto, o medicamento apresentou uma menor taxa de descontinuação em seu uso. Todos os pacientes presentes no estudo que fizeram uso do medicamento apresentaram um ou mais eventos adversos, como insuficiência cardíaca, falta de ar e inchaço.

No ensaio clínico com maior número de pacientes (n= 441), a diferença na mortalidade por todas as causas e na frequência de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares favoreceu o tafamidis em relação ao placebo, exceto em pacientes com doença classe III da NYHA no início do estudo, entre os quais as taxas de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares foram maiores entre os pacientes que receberam tafamidis do que entre os que receberam placebo (Maurer, 2018).

O uso de tafamidis meglumina é recomendado pela CONITEC para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. Apresenta um satisfatório perfil de segurança, além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença. Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional.

O Tafamidis age estabilizando a TTR anormal (mutada), portanto, evitando que se formem os depósitos de fibras amilóides e diminuindo assim a progressão da doença, sendo o único disponível pelo SUS desde 2019.

Em ensaio clínico que comparou placebo e tafamidis 20 e 80mg (Damy, 2021), a mortalidade por todas as causas versus placebo foi reduzida com tafamidis 80mg [modelo de riscos de Cox (intervalo de confiança de 95%)): 0,690 (0,487-0,979), P = 0,0378] e 20mg [0,715 (0,450-1,137), P = 0,1564]. A alteração média (erro padrão) no peptídeo natriurético tipo B N-terminal desde a linha de base até o Mês 30 foi de -1170,51 (587,31) (P = 0,0468) com tafamidis 80 vs. 20 mg. No ATTR-ACT combinado com o LTE houve um

benefício de sobrevida significativamente maior com tafamidis 80 vs. 20 mg [0,700 (0,501-0,979), P = 0,0374]. A incidência de eventos adversos em ambas as doses de tafamidis foi comparável ao placebo.
Na conclusão deste estudo, tafamidis, tanto 80 quanto 20 mg, reduziu efetivamente a mortalidade e hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares em pacientes com ATTR-CM. Os dados de sobrevivência a longo prazo e a falta de preocupações de segurança relacionadas à dose apóiam o tafamidis 80 mg como a dose ideal.
A CONITEC avaliou a incorporação de tafamidis para pessoas acima de 60 anos com insuficiência cardíaca por amiloidose, com a seguinte síntese das evidências (Brasil, 2022): Foram incluídos dois estudos, um randomizado de fase III e um estudo aberto de fase II. O grupo de pacientes tratados com o medicamento mostrou superioridade na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento em relação ao grupo placebo. Também foi observada redução do número de hospitalizações em pacientes com classe funcional NYHA I ou II e redução do declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis, quando comparado com placebo. O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi semelhante ao placebo, com menor taxa de descontinuação. A análise de custo-efetividade foi apresentada na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov para acompanhar os pacientes com CM-TTR nas classes funcionas II ou III, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde. Tafamidis meglumina resultou em ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG) a partir de custo incremental de R$ 473.457,61 e R$ 369.124,83, respectivamente, por paciente, em um horizonte temporal *lifetime* de 25 anos.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:
Redução da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações relacionadas ao coração (Damy, 2021)

6.3. Parecer
(x) Favorável
( ) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:
Em 19 de junho de 2024 foi publicada a Portaria SECTICS/MS Nº 26 que definiu a incorporação no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tafamidis 61mg no tratamento de pacientes com cardiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classe NYHA II e III acima de 60 anos de idade, conforme Protocolo Clínico

do Ministério da Saúde. Seu acesso deve ser assegurado pelas vias habituais de dispensação de medicamentos no SUS.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?
( ) SIM, com potencial risco de vida
(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
( ) NÃO

6.5. Referências bibliográficas:
Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária), classes NYHA II e III acima de 60 anos de idade. Relatório de recomendação, N 795. Brasília, 2022

Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021 Feb;23(2):277-285

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016

6.6. Outras Informações – conceitos:
ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.
A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o

tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**: destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica**: financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**: este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O

Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.
Equipe NAT-Jus/SP