

NOTA TÉCNICA Nº 4712/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5025611-72.2023.4.03.6100
1.3. Data da Solicitação: 12/06/2025
1.4. Data da Resposta: 19/08/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 25/09/1981 - 43 anos
3.2. Sexo: Masculino
3.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
3.4. Histórico da doença:
AMILOIDOSE HEREDITÁRIA MEDIADA POR TRANSTIRRETINA (TTR) – CID E85.1

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.

i). O(s) medicamento(s) requerido(s) é(são) o(s) fármaco(s) normalmente utilizado(s) no tratamento da doença de que padece o(a) autor(a)? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença de que padece o(a) autor(a) e com que resultados?

Habitualmente, o tratamento da doença é realizado através da abordagem das complicações e dos sintomas da doença, ou seja, insuficiência cardíaca, seja com o uso de medicamentos, reabilitação e mesmo transplante cardíaco. O tafamidis volta-se ao tratamento da causa da insuficiência cardíaca, não havendo outras opções de tratamento etiológico. O medicamento foi aprovado pela ANVISA em 2018.

ii). O(s) medicamento(s) pleiteado(s) é(são) fornecido(s) pelo SUS? Houve estudo de sua inclusão nas listas do SUS? Ele(s) é(são) substituível(is) por outro(s) fornecido(s) pelo SUS, com eficiência equivalente?

O medicamento foi analisado pela CONITEC e incorporado ao SUS para o tratamento de pessoas acima dos 60 anos.

iii). Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do fármaco pretendido?

Não há opções de tratamento semelhantes no SUS.

iv). Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na Anvisa? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na Anvisa? Há registro do medicamento em renomadas agências estrangeiras? Quais?

O medicamento possui registro na ANVISA, n. 1211004620023, na apresentação 20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 120.

v). O(s) fármaco(s) pleiteado(s) é(são) considerado(s) medicamento(s) órfão(s) para tratamento de doenças raras ou ultrarraras? Explicar

Não.

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?
VYNDAQEL 20mg	TAFAMIDIS MEGLUMINA	1211004620023	SIM*	Pertence ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF, conforme PCDT Amiloidoses Hereditárias Associadas à Transtirretina. Grupo de financiamento 1A. 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*
VYNDAQEL 20mg	VYNDAQEL	PFIZER BRASIL LTDA	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 120	R\$ 81.157,49	04 caps. ao 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 agosto/2025.

5.3. Recomendações da CONITEC: Não recomendado para o quadro clínico do autor.

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 129ª Reunião Ordinária, no dia 8 de maio de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do 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. Os membros consideraram que a nova proposta de preço foi capaz de modificar o entendimento inicial em relação à custo-efetividade e impacto orçamentário, uma vez que alcançou o limiar de custo-efetividade para casos especiais da Conitec. Além disso, reforçou-se que não há alternativa de tratamento específico para essa população no SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 896/2024.

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 a 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 amiloides 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 80 mg (Damy, 2021), a mortalidade por todas as causas versus placebo foi reduzida com tafamidis 80 mg [modelo de riscos de Cox (intervalo de confiança de 95%): 0,690 (0,487–0,979), P = 0,0378] e 20 mg [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 apoiam 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 funcionais II ou III, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde. Tafamidis meglumina resultou em ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG) a partir de custo incremental de R\$ 473.457,61 e R\$ 369.124,83, respectivamente, por paciente, em um horizonte temporal lifetime de 25 anos.

Em suma, tafamidis é atualmente o tratamento de escolha para a cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina, tanto na forma selvagem quanto na hereditária, em pacientes sintomáticos com classe funcional NYHA I a III, com benefício comprovado na redução de mortalidade global, hospitalizações cardiovasculares, declínio funcional e piora da qualidade de vida (Maurer, 2028). O benefício é mais pronunciado quando iniciado precocemente, em estágios iniciais da doença, antes de deterioração funcional avançada (Kittleson, 2020; Damy, 2025).

No entanto, a evidência disponível sobre o uso de tafamidis em pacientes com menos de 60 anos é limitada, pois a maioria dos participantes dos principais estudos, como o ATTR-ACT, era composta por indivíduos mais idosos (idade média em torno de 74 anos) (Maurer, 2018). Não há subanálises publicadas específicas para a faixa etária <60 anos nos grandes ensaios clínicos randomizados ou nas diretrizes (Kittleson, 2020; Damy, 2025). Apesar disso, os mecanismos fisiopatológicos da ATTR-CM e a ação do tafamidis (estabilização do tetrâmero de TTR) são os mesmos em pacientes mais jovens, especialmente nos casos

hereditários, que tendem a se manifestar em idades mais precoces (Kittleson, 2020; Yu, 2025).

Estudos observacionais e relatos de coortes com mutações hereditárias, como Ala97Ser, sugerem que o tafamidis reduz a progressão da deposição amiloide e estabiliza marcadores de imagem e função cardíaca ao longo do tempo, inclusive em pacientes mais jovens, embora o número de pacientes nessas faixas etárias seja pequeno (Yu, 2025). O benefício clínico, portanto, é extrapolado dos dados robustos em populações mais velhas e dos princípios fisiopatológicos, sendo considerado plausível e recomendado para adultos com ATTR-CM sintomática, independentemente da idade, desde que não haja contraindicações e o paciente esteja em classe funcional NYHA I-III (Kittleson, 2020; Damy, 2025).

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Redução da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações relacionadas ao coração (Damy, 2021).

6.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

O medicamento foi aprovado para esta indicação em pessoas acima dos 60 anos. Não há representatividade de pessoas mais jovens nos estudos. De acordo com os documentos clínicos fornecidos, o paciente já está em uso do medicamento desde 2023. Além disso, de acordo com a descrição clínica, o paciente apresenta sintomas de neuropatia, para os quais o medicamento é aprovado também.

Portanto este NATJUS manifesta-se **FAVORÁVEL** à demanda, ressaltando que a Conitec recomendou a incorporação do 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, salientando no relatório a relação custo-efetividade e impacto orçamentário. Não houve avaliação de relação custo-efetividade e impacto orçamentário para população com idade inferior a 60 anos.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

SIM, com potencial risco de vida

SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

NÃO

6.5. Referências bibliográficas:

1. Damy T, Wang R, Maurer MS, Gillmore JD, Fontana M. Long-term efficacy of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by National Amyloidosis Centre stage. *Eur J Heart Fail*. 2025 Jun 9
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, Nair AP, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):e7-e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792. Epub 2020 Jun 1. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):e10
3. 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.
4. Yu AL, Chen YC, Tsai CH, Chao CC, Su MY, Shun CT, Hsueh HW, Juang JJ, Lee MJ, Tseng PH, Hsieh ST, Cheng MF, Lin YH. Impact of Tafamidis on [99mTc]Tc-pyrophosphate Scintigraphy in Ala97Ser Hereditary Transthyretin amyloid cardiomyopathy: significant initial reduction with stable Long-Term effects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025 Apr;52(5):1853-1863
5. 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

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, norteadas 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.

PROTOS COLÓCLNCLCOS E DCLRETRCLZES TERAPÊUTCLCAS (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