

## **NOTA TÉCNICA Nº 3178/2022 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5016599-68.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 13/12/2022
- 1.5. Data da Resposta: 11/01/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/10/1951 – 71 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Amiloidose – CID E85**

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - Tafamidis Meglumina**
- 4.2. Princípio Ativo: Tafamidis meglumina
- 4.3. Registro na ANVISA: 1211004620015
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, incorporado para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina, pelo componente especializado da assistência farmacêutica, conforme link: <https://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-dos-componentes-da-assistencia-farmaceutica/links-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-medicamento/tafamidis>
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Tratamento da insuficiência cardíaca – medicamentos, reabilitação e transplante cardíaco. Transplante hepático para tratamento da amiloidose.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: sim
- 4.7. Custo da tecnologia:
  - 4.7.1. Denominação genérica: Tafamidis meglumina
  - 4.7.2. Laboratório: PFIZER BRASIL LTDA
  - 4.7.3. Marca comercial: Vyndaqel
  - 4.7.4. Apresentação: 20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 27.947,09
  - 4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 39.377,03
- 4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2023. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
- 4.9. Recomendações da CONITEC: A Conitec, durante a 95ª reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de março de 2021, recomendou a não incorporação no SUS do tafamidis

meglumina para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade.

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. 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.

A análise dos custos do medicamento em relação à sua eficácia indica que existem ganhos para o paciente em anos de vida ajustados por sua qualidade (AVAQ), a partir de um custo de R\$ 931.918,37. Além disso, existe também um aumento em anos de vida ganhos (AVG), a partir de um custo de R\$ 760.018,87, considerando 25 anos de sobrevivência do paciente após intervenção com o medicamento. A análise do impacto orçamentário (AIO) da incorporação do tafamidis meglumina no SUS foi realizada para um período de 5 anos. Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da doença no mundo e no Brasil, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada empregando-se dados da literatura, a partir da estimativa populacional. Como resultado da análise, uma futura incorporação do tafamidis meglumina geraria um impacto orçamentário de R\$ 31,4 milhões em seu primeiro ano, sendo acumulado um total de aproximadamente R\$1,46 bilhão, ao final de 5 anos. No monitoramento de novas tecnologias que podem surgir, num futuro próximo, para o tratamento da cardiomiopatia amiloide hereditária ou selvagem, em pacientes acima de 60 anos, foi encontrado um medicamento que também age estabilizando a proteína amiloide produzida no fígado, o acoramidis.

Esse tema foi discutido durante a 93ª reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 8 e 9 de dezembro de 2020. Na ocasião, o Plenário considerou que, embora a demanda envolva a proposta de tratamento para uma condição clínica rara, o preço sugerido para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante é muito elevado.

Além disso, apesar das evidências dos estudos apresentarem boa qualidade e baixo risco de viés, ainda existem limitações no número de indivíduos que participaram dos estudos, gerando imprecisões (Brasil, 2021).

No ensaio clínico com maior número de pacientes (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 tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose. Podemos dividir em 02 seguimentos, o medicamentoso (Tafamidis, Inotersana, Diflunisal e o Patisiran) e não medicamentoso (transplante hepático).

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.

### **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Redução da mortalidade e das hospitalizações por causas relacionadas à problemas com o coração, ao longo de 30 meses

### **5.3. Parecer**

( X ) Favorável caso paciente com classe funcional diferente de NYHA III

( ) Desfavorável

### **5.4. Conclusão Justificada:**

O uso da medicação parece justificado para a condição clínica postulada. Entretanto, faz-se ressalva acerca do pior prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca CF NYHA III com o uso da medicação. Esse aspecto clínico não foi acrescentado nas documentações médicas fornecidas e é essencial para a definição técnica. Há descrição de polineuropatia pela amiloidose, o que pode configurar indicação prevista pela CONITEC no PCDT da polineuropatia amiloidótica familiar, sendo então o acesso pelas vias habituais de dispensação de medicamentos preferencial.

### **5.5. Referências bibliográficas:**

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Outubro/2018. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_PAF\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_PAF_2018.pdf)

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. Relatório para a sociedade. Brasília, 2021.

Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther.* 2020 Dec; 9(2): 317–333

Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2020 May;36(5):799-808

5.6. Outras Informações:

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

**Equipe NAT-Jus/SP**