Nota Técnica 340356

Data de conclusão: 25/04/2025 17:02:54

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 340356

CID: E85.9 - Amiloidose não especificada

Diagnóstico: amiloidose não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, eletroneuromiografia, análise genética (gene TTR), anátomo-patológico, cintilografia do miocárdio, ressonância magnética cardíaca e ecodopplercardiograma.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo:

TAFAMIDIS

Via de administração: VO

Posologia: sem prescrição no processo, somente no laudo consta a informação de tafamidis 20 mg-80 mg/dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TAFAMIDIS

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis tratamentos para a insuficiência cardíaca e sintomas neuropáticos, não direcionados especificamente para a amiloidose.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TAFAMIDIS

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TAFAMIDIS

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TAFAMIDIS

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tafamidis é um estabilizador seletivo de transtirretina. Esse medicamento se liga aos dois sítios de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR, o que previne a dissociação em monômeros, que é a etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico (7).

A avaliação da eficácia do tafamidis meglumina foi realizada em pacientes entre 18 e 90 anos (média de 74 anos) com cardiomiopatia amiloide associada à TTR em um ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego, comparado com placebo. Foram randomizados 441 pacientes para receberem 80 mg/dia de tafamidis meglumina, 20 mg/dia do medicamento ou placebo uma vez ao dia, na proporção de 2:1:2, por 30 meses. A proporção de pacientes portadores de CM-TTR do tipo selvagem foi de 76,1% no grupo que recebeu tafamidis e de 75,7% naqueles que receberam placebo. Os desfechos primários avaliados foram mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares. O desenho do estudo e a análise estatística foram realizadas pelo patrocinador do estudo, que se trata do fabricante do medicamento. Após o período analisado, a mortalidade por todas as causas foi menor naqueles que usaram o tafamidis independentemente da dose ou da etiologia (se familiar ou selvagem), em relação ao placebo (razão de chances/RC de 0,70; IC95% 0,51 a 0,96). A taxa de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares também foi menor no grupo que recebeu tafamidis (RC 0,68; IC95% 0,56 a 0,81). Os perfis de segurança de tafamidis e placebo foram semelhantes. Em geral, os efeitos adversos reportados durante o tratamento foram leves a moderados, sendo que a descontinuação do tratamento devido aos efeitos adversos foi menos comum no grupo tratado com tafamidis meglumina do que no grupo que recebeu placebo. Não foi realizada análise de subgrupo que comparasse o grupo que utilizou 20 mg de tafamidis e o grupo que utilizou 80 mg (8).

Posteriormente, houve publicação que avaliou especificamente a qualidade de vida dos pacientes que participaram do estudo anterior, a partir de quatro instrumentos de medida, o KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary), o EQ-5D-3L (three-level Euroqol 5 Dimensions), o EQ VAS (EQ visual analog scale) e o PGA (patient global assessment). O KCCQ é um questionário preenchido pelo paciente com 23 itens que avalia a capacidade dos pacientes de realizar atividades de vida diária, frequência, gravidade e impacto dos sintomas. O EQ-5D-3L é um instrumento que avalia o estado de saúde do indivíduo, em cinco dimensões a partir de três níveis. O EQ VAS trata-se de uma avaliação a partir de uma escala visual analógica da qualidade de vida, enquanto que o PGA avalia a percepção do paciente em relação à sua insuficiência cardíaca. Os pacientes foram avaliados nos tempos 6, 12, 18, 24 e 30 meses (ou no momento da descontinuação). Houve redução da carga da doença em todos os domínios do KCCQ no grupo que utilizou o tafamidis (RC 12,41; IC95% 8,58 a 16,24). Tais achados também foram semelhantes nos demais instrumentos de avaliação

da qualidade de vida. Houve maior redução no declínio da carga da doença nos meses 18 a 30 de seguimento, a depender do questionário empregado. Na avaliação global da doença (PGA) realizada no mês 30, 42,3% dos pacientes que utilizaram tafamidis relataram melhora em comparação ao início do estudo, enquanto no grupo placebo foi de 23,8% (9).
No seu último relatório, a CONITEC fez ampla revisão da literatura sobre o tema (5). Foram incluídos dois estudos, um randomizado de fase 3 e um estudo aberto de fase 2. 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
TAFAMIDIS MEGLUMINA	20 MG CAP MOLE13 CT BL AL PLAS TRANS X 30		R$ 22.836,92	R$ 296.879,96

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 05/03/2024. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Com base nos valores de preço máximo de venda ao governo obtidos em consulta realizada em abril de 2024 à tabela CMED no site da ANVISA, e considerando os dados da prescrição, elaborou-se a tabela acima, estimando o custo de um ano de tratamento. Por não ter sido anexada prescrição médica aos autos processuais, apenas menção em laudo de recomendação de uso de tafamidis com dose entre 20 mg e 80 mg ao dia, foi considerada apresentação de 20 mg, haja vista este ser aquela considerada para orçamento pela parte autora (Evento 1, OUT15-17).
A CONITEC emitiu, em 2021, recomendação desfavorável para incorporação do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária). De acordo com o relatório, nas análises de custo-efetividade realizadas, esse medicamento resultou em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R$ 931.918,37 em ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), apresentando perfil de custo-efetividade acima do limiar considerado adequado para o contexto nacional. Ainda, a estimativa de impacto orçamentário em um horizonte temporal de 5 anos foi de R$ 1,46 bilhão (4), valor também elevado. Em novo relatório, publicado em 2022, o espectro de pacientes elegíveis foi reduzido àqueles com CM-TTR e estágio funcional II ou III de acordo com a escala NYHA. Neste contexto, o RCEI foi calculado em R$ 473.457,61 por QALY, valor ainda considerado alto para a realidade brasileira. Neste sentido, apesar da demonstração de eficácia respaldada por evidência, o parecer final foi desfavorável à incorporação do tafamidis,

haja vista a dificuldade em se estabelecer o espectro de pacientes que melhor se beneficiaria do seu uso (escala NYHA não é objetiva, depende de avaliação clínica) e também ao fato de que a avaliação econômica ter sido desfavorável (5).
Quanto a avaliações internacionais, o National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE) do Reino Unido não recomenda a sua utilização para o tratamento da CM-TTR. Apesar do reconhecimento que esse medicamento é melhor do que o placebo, ainda há incerteza sobre a eficácia do tafamidis para diferentes tipos e estágios da doença. Além disso, a medida usada para avaliar a gravidade da doença tem limitações, portanto, é difícil identificar quem se beneficia com o tratamento e decidir quem deve parar. Também foi levada em consideração que há um alto grau de incerteza se a introdução do tafamidis reduziria o atraso no diagnóstico e resultaria em qualquer benefício adicional ou economia de custos. Dessa forma, considerando tais argumentos e que a faixa da razão de custo incremental estava acima do que o NICE considera aceitável para a utilização dos recursos, não foi recomendada a sua utilização (10).
A agência Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso de tafamidis meglumina no tratamento de pacientes adultos com CM-TTR apenas no caso de cumprimento de todas as seguintes condições:

- Doença cardíaca documentada devido a cardiomiopatia de amiloidose mediada por TTR;

- Pacientes que possuam todas as seguintes características: Classe I a III da New York Heart Association (NYHA); história de insuficiência cardíaca, definida como pelo menos uma hospitalização anterior por insuficiência cardíaca ou evidência clínica de insuficiência cardíaca que exigiu tratamento com um diurético; não recebeu um transplante de coração ou fígado; não tem um dispositivo de assistência mecânica cardíaca implantado (CMAD) e; não recebeu outros tratamentos modificadores da doença para ATTR;

- O tratamento deve ser descontinuado nos casos que o paciente possua evolução para classe IV da NYHA ou recebeu um transplante de coração ou fígado ou houve implantação do CMAD;

- Ocorra a redução do preço do medicamento (11).

Ainda, está publicado estudo de custo-efetividade avaliando tafamidis meglumina em comparação com o cuidado padrão para cardiopatia amiloide associada à TTR, utilizando modelagem de Markov e a partir do contexto de saúde americano. Os desfechos envolviam morte por todas as causas e frequência de hospitalização por doenças cardíacas durante 30 meses (período dos dados disponíveis na literatura). Em comparação com o tratamento padrão, o estudo encontrou uma RCEI de US$ 880.000 (697.000–1.564.000) por QALY ganho. Ao assumirem um limite de custo-efetividade de US$100.000 por QALY ganho, o tafamidis meglumina foi custo-efetivo em 0% das simulações probabilísticas realizadas (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da mortalidade, diminuição da frequência de hospitalização e melhora na qualidade de vida quando comparado ao uso de placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: TAFAMIDIS

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há apenas um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou a eficácia do tafamidis meglumina para cardiomiopatia amiloide associada à TTR, o qual indica que o uso da tecnologia reduziu a mortalidade e a taxa de internação hospitalar por problemas cardíacos, em comparação ao placebo.
Adicionalmente, o uso de tafamidis no tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à TTR foi avaliada pela CONITEC em duas ocasiões, que considerou 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. Além disso, foi pontuado que o preço proposto para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante é muito elevado e não é justificado pelas evidências científicas apresentadas (4,5).
Contudo, cabe observar que o tratamento encontra-se disponível na rede pública para o tratamento da PN-TTR familiar, e que o relatório da CONITEC que respalda a incorporação da tecnologia neste cenário clínico revelou um RCEI de R$ 974.617,22 por QALY ganho - o qual se assemelha àquele calculado pela mesma comissão quando o cenário clínico considerado foi o da CM-TTR.
Diante do exposto e considerando que, conforme demonstrado nos autos processuais (Evento 1, OUT13), a parte autora vinha em uso da tecnologia pleiteada desde junho de 2023 a partir de fornecimento público que foi interrompido em março de 2024 quando, de forma tardia, a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul identificou que amiloidose apresentada pela parte era de etiologia selvagem, e não familiar, conclui-se por favorável ao pleito e pela manutenção do tratamento já iniciado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Gorevic PD. Overview of amyloidosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis?search=amiloidose%20card%C3%ADaca&source=search_result&selectedTitle=3~76&usage_type=default&display_rank=3

2. Ministério da Saúde. Portaria SAES-SCTIE nº 22 de 2 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf

3. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Clinical manifestations and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-amyloidosis-clinic

al-manifestations-and-diagnosis?search=amiloidose%20card%C3%ADaca&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1

4. Conitec. 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. Mar 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatrio_600_Tafamidis-meglumina_CM-TTR.pdf

5. Conitec. Relatório de recomendação nº 795. 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. Dezembro de 2022. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221222_relatorio_tecnico_tafamidis_795_2022.pdf

6. Conitec. Relatório de recomendação nº 339. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Jan 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Tafamidis_PAF.pdf

7. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Vindaqel® (tafamidis meglumina)[Bula]. Disponível em:https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351421864201921/?nomeProduto=Vyndaqel

8. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.

9. Hanna M, Damy T, Grogan M 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 Feb 15;141:98-105

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta696

11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Tafamidis Meglumine (Vyndaquel – Pfizer Canada ULC). Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0625%20Vyndaqel%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20February%2020%2C%202020%20for%20posting.pdf

12. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ. et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation. 2020 Apr 14; 141(15): 1214–1224.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora tem diagnóstico de amiloidose ligada a transtirretina (TTR), caracterizada por quadro de cardiopatia infiltrativa (presença de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca) e neuropatia periférica (síndrome do túnel do carpo bilateral). O diagnóstico definitivo de amiloidose foi confirmado por exame anatomopatológico que demonstra presença de substância amilóide do tipo TTR no músculo cardíaco e medula óssea do paciente (Evento 1, Laudo 8). Também foi realizada avaliação genética do gene TTR (Evento 1, Laudo 7), que não identificou mutações patogênicas associadas, caracterizando quadro de amiloidose associada à transtirretina do tipo selvagem. Neste cenário foi prescrito uso de tafamidis, tecnologia pleiteada em processo.
Amiloidose é o termo geral usado para se referir grupo de doenças raras sistêmicas caracterizadas pela deposição extracelular de proteína amilóide. São chamadas de amilóides as proteínas que sofrem um desdobramento na sua estrutura capaz de alterar sua característica de solubilidade, tornando-se insolúveis, razão pela qual estas se depositam em órgãos e sistemas do corpo. Esses depósitos podem resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, dependendo do tipo, localização e quantidade de deposição (1). Existem diferentes tipos de amiloidoses, a forma mais comum é aquela causada pela deposição da proteína amilóide transtirretina (TTR), conhecida como amiloidose associada à TTR (ATTR) (2).
As ATTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica (PN-TTR), caracterizada pela deposição amiloidótica no sistema nervoso periférico, e a cardiomiopatia amiloidótica (CM-TTR), quando a deposição ocorre no músculo cardíaco. Tanto a PN-TTR quanto a CM-TTR são ditas familiares ou hereditárias quando identificada alguma mutação genética no gene TTR, e selvagens quando não relacionadas à uma mutação genética (3,4). A CM-TTR selvagem é o tipo mais comum de manifestação, correspondendo a 90% dos casos, e encontrada predominantemente em homens maiores de 70 anos; a forma hereditária da doença não mostra predileção por sexo e tem início precoce, acometendo pessoas aos 50 e 60 anos de idade (1-4).
O tratamento da ATTR hereditária e selvagem envolve, majoritariamente, o manejo das complicações advindas da doença, como a neuropatia e cardiopatia. Enquanto tratamento específico para a condição destaca-se o transplante de fígado (órgão fonte da proteína amiloidogênica) com objetivo de prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, reduzindo a taxa de progressão da doença. Contudo, trata-se de estratégia direcionada aos casos diagnosticados no estágio inicial da doença, quando ainda há pouca deposição. Pacientes com quadro de cardiomiopatia avançada podem ser submetidos ao transplante combinado de fígado e coração; no entanto, o transplante nem sempre é uma alternativa viável, haja vista que depende de doadores e a idade avançada dos pacientes pode configurar contra-indicação ao procedimento (3-5). Enquanto estratégia farmacológica estão disponíveis os medicamentos estabilizadores de TTR, como o tafamidis. São fármacos que se ligam às proteínas impedindo, ou diminuindo a chance, de ocorrência de alterações estruturais que comprometam sua solubilidade - característica determinante para que formem depósitos amilóides nos órgãos e tecidos (4-6). Além do tratamento específico, é recomendado manejo farmacológico e não farmacológico da polineuropatia e cardiopatia.