Nota Técnica 348837

Data de conclusão: 16/05/2025 13:36:34

Paciente

Idade: 71 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: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 348837

CID: E85.1 - Amiloidose heredofamiliar neuropática

Diagnóstico: amiloidose heredofamiliar neuropática

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

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: Tafamidis 80 mg. Tomar 1 comprimido 1x ao 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: o transplante cardíaco combinado com o de fígado é uma opção apenas em alguns casos da forma variante hereditária. No entanto, o transplante cardíaco não é uma opção viável para a maioria dos pacientes devido à escassez de órgãos de doadores, à idade avançada da maioria dos indivíduos afetados, dentre outros fatores (4). Também estão disponíveis diversos outros tratamentos para a insuficiência cardíaca, 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 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. 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 no pool de pessoas que utilizaram tafamidis meglumina (unificação dos grupos que usaram o tafamidis na dose de 20 mg e 80 mg) do que no grupo placebo (OR 0,70; IC95% 0,51 a 0,96). A taxa de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares também foi menor no grupo que recebeu tafamidis (OR 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 do grupo que utilizou 80 mg (8).

Posteriormente, houve publicação que avaliou especificamente a qualidade de vida dos pacientes que participaram no 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 (OR 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%. Na análise de

subgrupo ao comparar as diferentes doses com o placebo, foi encontrado um pequeno benefício na redução da hospitalização por problemas cardiovasculares e uma pequena redução na mortalidade (valor limítrofe ao não benefício) no grupo que utilizou a dose de 80 mg enquanto que no grupo que recebeu 20 mg, também houve redução na hospitalização mas não na mortalidade por todas as causas. O estudo não comparou diretamente os subgrupos que utilizaram 20 mg ou 80 mg de tafamidis (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 120		R$ 95.458,39	R$ 1.240.959,07

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 17/08/2021. 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 junho 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.

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 para ganho de um ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho e de R$ 760.018,87 para ano de vida (sem ajustes) ganho. Dessa forma, esta tecnologia apresenta 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. No relatório de 2022, 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. O impacto orçamentário no cenário de referência foi de R$ 19,8 milhões no primeiro ano após incorporação do medicamento no SUS e, em um horizonte temporal de 5 anos, e um total acumulado de aproximadamente R$ 721,7 milhões em cinco anos (5).

Quanto a avaliações internacionais, é digno de nota que o National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE) do Reino Unido não recomenda a utilização, para o tratamento da amiloidose transtirretina de tipo selvagem ou hereditária com cardiomiopatia em adultos. Apesar do reconhecimento que esse medicamento é melhor do que o placebo, ainda há incerteza considerável sobre os critérios de interrupção do medicamento e se a persistência dos efeitos adversos continuam após sua interrupção. 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 cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, 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 em comparação com o placebo; incerteza em relação a superioridade da dose de 80 mg em comparação com a dose de 20mg.

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

Conclusão

Tecnologia: TAFAMIDIS

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há apenas um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou a eficácia do tafamidis meglumina para cardiomiopatia amiloide associada à TTR. Esse estudo, apesar de indicar redução da mortalidade e diminuição da taxa de internação hospitalar por problemas cardíacos, obteve esse resultado na comparação de placebo à análise conjunta do grupo de pessoas que utilizaram a dose de 20 mg e a dose de 80 mg.
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.
Finalmente, cabe constar que também agências internacionais de países de maior renda que o Brasil não recomendaram a incorporação do fármaco para essa condição ou somente o fizeram com recomendação de redução de preço, corroborando a avaliação da CONITEC de que a intervenção possui perfil de custo efetividade desfavorável. O alto impacto orçamentário da medicação, mesmo em decisão isolada, pode acarretar prejuízo indireto à população assistida pelo SUS.

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-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=amiloidose%20card%C3%ADaca&source=sea

rch_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: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO8), a parte autora, com 68 anos, possui diagnóstico de cardiomiopatia amiloidótica associada à transtirretina (TTR), bem como de insuficiência cardíaca congestiva classe funcional NYHA III e IV e fibrilação atrial. Há, ainda, quadro concomitante de polineuropatia, para o qual já realizou cirurgia para correção de síndrome do túnel do carpo bilateral. Conforme laudo, não foi solicitado sequenciamento genético, já que a comprovação do diagnóstico se deu por ressonância magnética e cintilografia miocárdica. Neste cenário, foi prescrito o medicamento tafamidis, tecnologia pleiteada em processo.
Amiloidose é o termo geral usado para se referir à deposição de tecido extracelular de fibrilas compostas por subunidades de baixo peso molecular de uma variedade de proteínas, muitas das quais circulam como constituintes do plasma. 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, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). Mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante. As diferentes mutações geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo (2). As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR). No caso do CAF-TTR, ocorre deposição de fibrilas amiloides no espaço extracelular do coração, causando alterações na condução cardíaca de forma precoce, bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implante de marca-passo, e mais tardiamente cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica de amiloide (2,3). A cardiomiopatia amiloide associada à TTR, pode se manifestar como dois genótipos: hereditária ou selvagem (adquirida ou senil). Nos dois casos, a proteína amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, tecido valvar e as artérias e coronárias. Os sintomas geralmente incluem insuficiência cardíaca, dispneia ao esforço, retenção de líquidos e hipotensão (4).