

## NOTA TÉCNICA Nº 5649/2023 - NAT-JUS/SP

### 1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Jaú
- 1.3. Processo nº: 5000932-54.2023.4.03.6117
- 1.4. Data da Solicitação: 04/12/2023
- 1.5. Data da Resposta: 12/12/2023

### 2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20/07/1948
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: Bariri/SP
- 2.4. Histórico da doença: **AMILOIDOSE CARDÍACA – CID E85.4**

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

#### 4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO VYNDAQEL**
- 4.2. Princípio Ativo: TAFAMIDIS MEGLUMINA
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, para polineuropatia amilodótica
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: 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.
- 4.7. Recomendações da CONITEC: Os membros do plenário presentes na 113ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar **desfavorável** à incorporação de 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 no SUS. Os membros do plenário concordaram 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.

### 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 (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.

A questão que se coloca para a elaboração desta nota técnica é referente à dose prescrita de tafamidis, pois o paciente está em uso de 20mg ao dia que é a dose disponível no SUS e a demanda é por 80mg ao dia, conforme prescrição médica anexada. 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.

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

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

#### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( **x** ) **Desfavorável**

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Existem evidências advindas de pesquisa clínica que mostram o benefício individual do uso da medicação, porém, a CONITEC avaliou a incorporação do medicamento em outubro de 2022 e optou por sua não incorporação por ausência de demonstração de custo-efetividade e que a incorporação da tecnologia teria impacto orçamentário insustentável ao SUS. A questão está sob consulta pública e a decisão poderá vir a ser de incorporação.

#### 5.5. 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

#### 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**