

# **DOCUMENTO PRINCIPAL**

## **EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

### **TAFAMIDIS MEGLUMINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA AMILOIDE ASSOCIADA À TRANSTIRRETINA (SELVAGEM OU HEREDITÁRIA) ACIMA DE 60 ANOS DE IDADE**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do tafamidis meglumina (Vyndaqel®) para tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina, submetido pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITIS) para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS – julho de 2020.

## SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO .....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIações.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
<b>1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
<b>2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>23</b>
2.1 Indicação .....	23
2.2 Posologia e modo de administração .....	24
2.3 Mecanismo de ação .....	24
2.4 Propriedade farmacocinéticas .....	24
<b>3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>	<b>26</b>
3.1. Desafios no desenvolvimento de ensaios clínicos em doenças raras .....	26
3.2. Questão do estudo .....	26
3.3 Estratégia de busca .....	28
3.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	29
3.5 Critérios de qualidade .....	30
3.6 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência .....	30
3.7 Resultados da busca realizada .....	31
<b>4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....</b>	<b>46</b>
<b>5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS .....</b>	<b>50</b>
5.1 Objetivo .....	50
5.2 População-alvo .....	50
5.3 Horizonte da análise.....	50
5.4 Perspectiva .....	50
5.5 Comparadores .....	50
5.6 Taxa de desconto .....	51
5.7 Desfechos considerados.....	51
5.8 Estrutura do Modelo .....	51
5.9 Dados de eficácia.....	53
5.10 Dados de custo .....	58
5.11 Resultados .....	62
5.12 Análise de sensibilidade .....	63
<b>6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>	<b>66</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>73</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 4. MICROCUSTEIO .....</b>	<b>89</b>

## RESUMO EXECUTIVO

**Introdução:** A cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR) é uma cardiomiopatia provocada pela infiltração cardíaca de fibrilas amiloides, levando à rigidez e disfunção do órgão e, conseqüentemente, a insuficiência cardíaca progressiva, complicada por arritmias e distúrbios de condução. A forma hereditária da doença se manifesta, geralmente, depois dos 47 anos de idade, sendo a sobrevida mediana de 2,5 anos após o diagnóstico para os pacientes sem tratamento. Já a forma selvagem acomete quase exclusivamente pessoas com idade mais avançada, com idade média no diagnóstico de 74 anos e sobrevida mediana a partir do diagnóstico em pacientes não tratados de, aproximadamente, 3,5 anos (dependendo do estágio da doença). No geral, a doença provoca aumento da hospitalização, redução da qualidade de vida e morte precoce. A CM-TTR pode ser considerada uma doença rara, de acordo com a definição do Ministério da Saúde (doença que afeta 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos), sendo que essa patologia, até o momento, não possui um tratamento modificador do curso da doença. O tafamidis meglumina é o primeiro medicamento registrado para tratamento específico das amiloidoses, incluindo a polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR já incorporada no SUS) e, mais recentemente, a CM-TTR. Assim, este documento tem o objetivo de apresentar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do tafamidis no tratamento da CM-TTR e o respectivo estudo econômico (análise de custo-utilidade e impacto orçamentário), como parte do processo de solicitação de sua incorporação no SUS.

**Tecnologia:** Tafamidis meglumina é um medicamento de uso oral indicado para o tratamento da CM-TTR do tipo selvagem ou hereditária, a fim de reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares.

**Posologia:** Quatro cápsulas de 20mg, 01 vez ao dia.

**Caracterização da tecnologia:** O tafamidis meglumina atua como um estabilizador da TTR com alta afinidade e seletividade, cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da dissociação dos tetrâmeros de TTR através da interação seletiva aos sítios de ligação da tiroxina. O medicamento estabiliza cineticamente as formas selvagem e mutantes de TTR sob condições desnaturantes e fisiológicas, além de interromper a cascata amiloidogênica iniciada pela dissociação do tetrâmero e dobramento incorreto do monômero.

**Pergunta:** Qual a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR),

selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, na perspectiva do SUS?

**Evidências científicas:** Dois revisores buscaram metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes adultos com CM-TTR nas bases de dados recomendadas pelo Ministério da Saúde e publicadas até abril de 2020. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras ferramentas *online*. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Todos os estudos incluídos foram analisados de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. Foram incluídas três evidências principais, sendo um estudo clínico de fase III, um estudo de fase II e uma análise *post-hoc* derivada do estudo fase II. O ensaio clínico fase III denominado ATTR-ACT comparou a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR (selvagem ou hereditária) em pacientes adultos (18 a 90 anos de idade) com o placebo, mostrando superioridade na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento. Foi observado redução do número de hospitalizações em pacientes com classe funcional NYHA I ou II e redução, de forma significativa, do declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos) 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.

**Avaliação econômica:** Foi realizado uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com CM-TTR nas classes funcionais II ou III por um horizonte de tempo *lifetime*, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde. Os desfechos avaliados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustado por qualidade (AVAQ). Os resultados indicaram que que tafamidis meglumina pode proporcionar ganhos significativos em qualidade de vida e em anos de vida ganho quando comparado ao tratamento sintomático padrão; porém, com necessidade de custos incrementais (RCEI = R\$ 760 mil por anos de vida ganho e RCUI = R\$ 931 mil por anos de vida ganho com qualidade). Esse é um cenário conhecido em análises de custo-efetividade para doenças raras, pois usualmente não existe um comparador adequado à análise, sendo, geralmente, o medicamento órfão comparado ao não tratamento.

**Impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise do impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina no SUS, num horizonte de 5 anos. A população elegível foi determinada

pelo método epidemiológico, utilizando-se de dados da literatura sobre prevalência e incidência da doença, taxa de diagnóstico, adesão ao tratamento, entre outras variáveis relevantes para o modelo proposto. A incorporação do tafamidis meglumina mostrou a necessidade de um recurso de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,45 bilhão. Salienta-se que o impacto, no primeiro ano da incorporação dessa tecnologia, representa apenas 0,37% do orçamento do Ministério da Saúde aprovado para financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 2020.

**Considerações finais:** Considerando o exposto neste documento, a Wyeth solicita a ampliação de uso do tafamis meglumina no SUS para tratamento, também, da cardiomiopatia associada à transtirretina. Com base nas evidências e análises aqui apresentadas, o medicamento se mostrou eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com CM-TTR (forma selvagem e hereditária), sendo o primeiro tratamento a apresentar benefícios tanto na sobrevida quanto na qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes. O recurso adicional para a sua incorporação permitirá a ampliação do atual PCDT das amiloidoses publicado pelo Ministério da Saúde em 2018.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

<b>ABTO</b>	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AVE</b>	Acidente vascular encefálico
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</i>
<b>CEPARM</b>	Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello
<b>CM</b>	Cardiomiopatia
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DOU</b>	Diário Oficial da União
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAS</b>	Evento adverso sério
<b>ECA</b>	Enzima conversora de angiotensina
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GABA</b>	Ácido gama-aminobutírico
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ITT</b>	Intenção de tratar
<b>KCCQ-OS</b>	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary</i>
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NT-proBNP</b>	Fragmento n-terminal do peptídeo natriurético tipo B
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>PAF</b>	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>SAP</b>	Componente P do amiloide sérico
<b>SBC</b>	Sociedade Brasileira de Cardiologia
<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TGA</b>	<i>Therapeutic Goods and Administration</i>
<b>THAOS</b>	<i>The Transthyretin Amyloid Outcome Survey</i>
<b>TRACS</b>	<i>Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study</i>
<b>TUDCA</b>	Ácido biliar tauroursodesoxicólico
<b>TTR</b>	Transtirretina

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Questão estruturada no formato PICO.....	27
<b>Tabela 2.</b>	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas. ....	29
<b>Tabela 3.</b>	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO. ....	29
<b>Tabela 4.</b>	Estudos incluídos para análise.....	32
<b>Tabela 5.</b>	Estabilização da TTR na semana 6, mês 6 e mês 12 de tratamento (tafamidis meglumina 20mg/dia), de acordo com o estudo conduzido por Maurer et al., 2015. (80).....	33
<b>Tabela 6.</b>	Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer et al., 2018. (79).....	40
<b>Tabela 7.</b>	Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR).....	44
<b>Tabela 8.</b>	Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.....	48
<b>Tabela 9.</b>	Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para tafamidis meglumina.....	56
<b>Tabela 10.</b>	Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para placebo. ....	56
<b>Tabela 11.</b>	Probabilidade mensal do recebimento de transplante cardíaco para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR. ....	57
<b>Tabela 12.</b>	Incidência mensal de eventos adversos de acordo com os dados do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (79) .....	58
<b>Tabela 13.</b>	Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da cardiomiopatia amiloide associada à TTR.....	58
<b>Tabela 14.</b>	Custos diário e mensal do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR, considerando o atual contrato do Ministério da Saúde de aquisição do tafamidis meglumina 20mg (Contrato 146/2020).....	59
<b>Tabela 15.</b>	Custos diário e mensal do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR, considerando uma compra nacional, a partir do contrato do Ministério da Saúde de aquisição do tafamidis meglumina 20mg (Contrato 146/2020).....	59
<b>Tabela 16.</b>	Preço e custo do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR com tafamidis meglumina, considerando o preço e custo de tratamento ofertado pelo demandante. ....	60
<b>Tabela 17.</b>	Incidência e tempo médio de internação para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR de acordo com comparador, considerando-se os dados do ensaio clínico ATTR-ACT. (79) .....	60
<b>Tabela 18.</b>	Resumo dos custos do manejo dos eventos adversos em pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR, definido por meio de microcusteio.....	61
<b>Tabela 19.</b>	Custos relacionados ao transplante cardíaco no Sistema Único de Saúde. ....	61
<b>Tabela 20.</b>	Custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.....	62

<b>Tabela 21.</b>	Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) no horizonte de tempo toda a vida ( <i>lifetime</i> ), por paciente na perspectiva do SUS.....	62
<b>Tabela 22.</b>	Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.....	64
<b>Tabela 23.</b>	Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2020 a 2024.....	67
<b>Tabela 24.</b>	Estimativa da população com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina elegível ao tratamento com tafamidis meglumina.....	67
<b>Tabela 25.</b>	População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.....	68
<b>Tabela 26.</b>	Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes com CM-TTR, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).....	69
<b>Tabela 27.</b>	População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.....	70
<b>Tabela 28.</b>	Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes classe NYHA II com CM-TTR, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$) .....	71
<b>Tabela 29.</b>	População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos no período de cinco anos. ....	71
<b>Tabela 30.</b>	Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes classe NYHA II com CM-TTR, na perspectiva do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos em um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$) .....	72
<b>Tabela 31.</b>	Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE. ....	86
<b>Tabela 32.</b>	Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão. ....	88

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fisiopatologia das amiloidoses associadas à transtirretina, segundo Ruberg et al., 2019. (10) .....	12
<b>Figura 2.</b> Vyndaquel® (tafamidis meglumina) interrompe a cascata amiloidogênica pela estabilização dos tetrâmeros de TTR. Adaptado de Castano et al., 2015. (73) .....	24
<b>Figura 3.</b> Fluxograma de seleção de estudos clínicos. ....	31
<b>Figura 4.</b> Variação média dos mínimos quadrados a partir do baseline de NT-proBNP (A), troponina I (B) e troponina T (C) durante o tratamento com tafamidis meglumina, segundo Maurer et al., 2015. (80).....	35
<b>Figura 5.</b> Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes com classificação funcional NYHA I ou II, de acordo com o estudo conduzido por Sultan et al., 2017. (81) .....	37
<b>Figura 6.</b> Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes selvagens, de acordo com o estudo conduzido por Sultan, 2017. (81) .....	38
<b>Figura 7.</b> Análise de mortalidade por todas as causas, segundo Maurer et al., 2018. (79).....	41
<b>Figura 8.</b> Resultados gerais e de subgrupo calculados com o uso do método de Finkelstein-Schoenfeld, mortalidade por todas as causas e hospitalizações relacionadas a problemas cardiovascular, segundo Maurer et al., 2018. (79) .....	42
<b>Figura 9.</b> Variação no teste de caminhada de seis minutos a partir do baseline, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer et al., 2018. (79).....	42
<b>Figura 10.</b> Variação na qualidade de vida (escore KCCQ-OS) a partir do baseline, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer et al., 2018. (79).....	43
<b>Figura 11.</b> Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática da literatura. (79) .....	47
<b>Figura 12.</b> Representação esquemática do modelo utilizado análise de custo-efetividade de tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) .....	52
<b>Figura 13.</b> Parametrização das curvas de sobrevida de pacientes com CM-TTR por classificação funcional NYHA, a partir dos dados obtidos do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (79) Pacientes transplantados não foram inseridos. ....	55
<b>Figura 14.</b> Parametrização da curva de tempo em tratamento de tafamidis meglumina (log-normal).....	57
<b>Figura 15.</b> Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustado por qualidade). ....	64
<b>Figura 16.</b> Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade).....	65

# 1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

## 1.1 Introdução

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos, resultando em morbidade cronicamente debilitante e mortes dos pacientes acometidos. (1)

A fisiopatologia das amiloidoses consiste na toxicidade de moléculas precursoras aberrantes, como consequência de mutações ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias e, finalmente, se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Esse processo de formação e acúmulo de fibrilas de amiloide resulta em uma disfunção progressiva de diversos órgãos, gerando impacto considerável na qualidade de vida e aumento das taxas de hospitalizações e mortalidade. (2-5)

Dentre as mais de 30 proteínas amiloidogênicas conhecidas atualmente, a transtirretina (TTR) se destaca como a principal envolvida no desenvolvimento de amiloidoses sistêmicas. (1, 2, 6, 7) As amiloidoses associadas à TTR são caracterizadas pela deposição tecidual de agregados de filamentos amiloide e podem levar a manifestações como neuropatia periférica grave, cardiomiopatia (CM), disautonomia, entre outras lesões sistêmicas. (8, 9)

A cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) pode ser classificada de acordo com o genótipo: CM amiloide hereditária ou selvagem (também conhecida como CM amiloide sistêmica senil ou senil), quando o paciente não apresenta mutações envolvidas com o desenvolvimento da doença. (10)

A forma hereditária se manifesta, geralmente, depois dos 47 anos de idade, sendo a sobrevida mediana de 2,5 anos após o diagnóstico para os pacientes sem tratamento. (10, 11) A doença pode apresentar graus variáveis de insuficiência cardíaca crônica, por vezes acompanhada por bradi/taquiarritmia e, com maior frequência, por polineuropatia. Contudo, a CM-TTR hereditária pode ser de manifestação exclusivamente cardíaca. (12, 13)

Já a forma selvagem da CM-TTR é quase que exclusivamente uma doença de pacientes com idade mais avançada, com idade média no diagnóstico de 74 anos e sobrevida mediana a partir do diagnóstico em pacientes não tratados de aproximadamente 3,5 anos

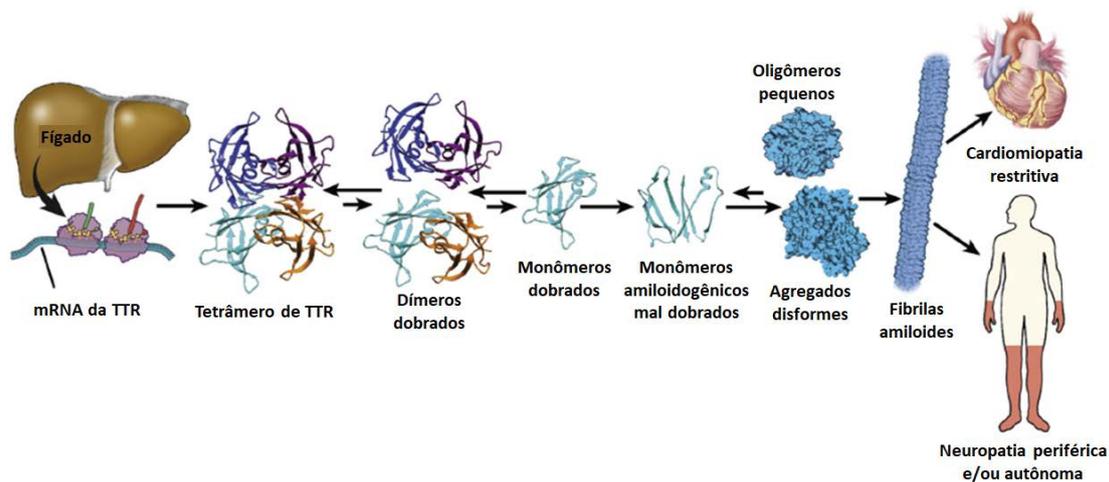
(dependendo do estágio da doença). (10) Além da insuficiência cardíaca, também são comuns nesta apresentação, as manifestações do sistema de condução e arritmias atriais. (10)

A CM-TTR pode ser considerada uma doença rara, de acordo com a definição do Ministério da Saúde (doença que afeta 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos), (14) sendo que essa doença, até o recentemente, não tinha tratamento específico. Na prática clínica, o tratamento para CM-TTR consistia no manejo sintomático da doença e na realização de transplante hepático ou cardíaco (isolado ou combinado com o hepático para algumas variantes da forma hereditária). (15) Nesse aspecto, tafamidis meglumina (Vyndaquel®), um agente modificador da doença que estabiliza cineticamente a TTR, é a única opção para pacientes adultos com CM-TTR do tipo selvagem ou hereditária. (16)

Assim, esse documento tem como objetivo apresentar e discutir as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR selvagem e hereditária, bem como as respectivas avaliações econômicas (análise de custo-efetividade e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto das informações e análises aqui apresentadas possam contribuir com os debates na CONITEC e que o resultado dessas discussões possa orientar a incorporação do tafamidis meglumina, também, para o tratamento da CM-TTR, pelo Ministério da Saúde.

## **1.2 Fisiopatologia**

Antes conhecida como pré-albumina, a TTR é uma proteína tetramérica que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Os tetrâmeros de TTR são secretados naturalmente pelo fígado (98%) para a corrente sanguínea e, em menores quantidades, pelo plexo coroide para o líquido cefalorraquidiano, e pelas células epiteliais pigmentadas da retina para o humor vítreo. (9, 10, 17) Essa proteína também pode estar envolvida em processos intracelulares como proteólise, regeneração das células nervosas, autofagia e homeostase da glicose. (18) Quando sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias da doença, ou por outros mecanismos, como no envelhecimento, ocorre sua consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob forma de agregados de filamentos amiloides (Figura 1). (10, 19, 20)



**Figura 1.** Fisiopatologia das amiloidoses associadas à transtirretina, segundo Ruberg *et al.*, 2019. (10)

O mecanismo final que leva à lesão tecidual ainda não foi completamente estabelecido, mas sabe-se que o estresse oxidativo, a resposta inflamatória e a apoptose estão envolvidos no processo. (20) Os tecidos mais lesionados pelo depósito de substância amiloide são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e olhos. (21)

O gene que codifica a TTR está localizado no cromossomo 18, sendo que mais de 100 mutações pontuais já foram identificadas e associadas à amiloidose. (10, 22) Comumente, estas mutações são resultado de uma troca de aminoácidos da sequência natural da proteína, alterando algumas de suas propriedades. (23, 24) Observa-se, contudo, que na forma selvagem da doença, a sequência genética da TTR é normal. (10)

As mutações em TTR estão associadas a diferentes apresentações clínicas da doença, permitindo uma boa correlação genótipo-fenótipo para a maioria das alterações já descritas. (25, 26) A CM-TTR está associada a mais de 2/3 das variantes patogênicas de TTR, sendo elas: Asp38Asn, Val40Ile, Pro44Ser, Ala65Thr, Ala65Ser, His76Arg, Gly77Arg, Ile88Leu, Ala101Thr, Ala101Val, His108Arg, Glu112Lys, Arg123Ser, Leu131Met e Val122Ile<sup>1</sup>. A mutação Val30Met<sup>1</sup>, geralmente associada à PAF-TTR, também pode cursar algum grau de CM amiloide. (8, 10, 17, 22, 26, 28-33) Dentre as variantes da TTR relacionadas, predominantemente às

<sup>1</sup> Anteriormente, a numeração das alterações na TTR considerava apenas a proteína final, composta pelos aminoácidos 21 a 147, sem os aminoácidos de sinalização, de 1 a 20. Recentemente, a nomenclatura foi atualizada, incluindo os 20 aminoácidos que são clivados na proteína TTR final. Dessa forma, a mutação Val30Met passa a ser chamada de Val50Met, assim como a mutação Val122Ile passa a ser nomeada de Val142Ile, correspondendo, portanto, às mesmas variantes. (17, 27) Contudo, neste dossiê, foi adotada a nomenclatura antiga, a fim de se manter em linha àquela utilizada nos ensaios clínicos aqui apresentados.

manifestações cardíacas, destaca-se a substituição da valina pela interleucina na posição 122 (Val112Ile), sendo essa a mutação que afeta a maior parte dessa população. (34)

### **1.3 Manifestações clínicas**

Na CM-TTR ocorre infiltração cardíaca pelas fibrilas amiloides, levando à rigidez e disfunção do órgão. A história natural da doença inclui, principalmente, insuficiência cardíaca progressiva, complicada por arritmias e distúrbios de condução. (10)

A insuficiência cardíaca pode ser inicialmente assintomática em alguns pacientes; contudo, sinais e sintomas progressivos são comuns, incluindo fadiga progressiva, redução da tolerância a atividades e falta de ar ao esforço. A perda de peso também é um sintoma comum e pode ser secundário à caquexia cardíaca ou como um efeito sistêmico da doença. Com a progressão, observa-se insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção reduzida, predominantemente associada à causa de morte precoce. (35)

Como quase todos os tecidos podem ser afetados pelo depósito de amiloide, incluindo tecidos moles, a amiloidose associada à TTR também pode causar síndrome de aprisionamento de nervo, sendo a síndrome do túnel do carpo a mais comum. A presença desta síndrome entre pacientes com CM-TTR selvagem é de, aproximadamente, 50% e é considerada como uma manifestação inicial comum. Estenose espinhal lombar e outras manifestações ortopédicas também foram relatadas em pacientes com CM-TTR selvagem. Distúrbios de condução também podem ocorrer e são mais comuns em pacientes com a forma selvagem da doença, com até um terço dos pacientes necessitando de marcapasso permanente. O mesmo é observado para as arritmias atriais, com ocorrência em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes no momento do diagnóstico e em quase todos durante o curso da doença. Fibrilação atrial pode ocorrer com resposta ventricular controlada devido ao distúrbio de condução subjacente. Quando presente, a fibrilação atrial torna-se persistente na maioria dos pacientes com CM-TTR selvagem. (10)

O curso clínico é mais variável para pacientes com a forma hereditária, comparado com pacientes com a forma selvagem da doença. (10) As manifestações clínicas em pacientes com mutações em TTR depende da mutação e outros fatores, como idade de início da doença, padrão de herança genética, sexo, entre outros. Os sintomas cardíacos são similares aos observados em pacientes com a forma selvagem; porém, os sintomas neurológicos geralmente são mais graves, incluindo sintomas sensoriais (dormência, formigamento/queimação), motores

(fraqueza) e autonômicos (hipotensão ortostática, diarreia/constipação e disfunção sexual, por exemplo). (36)

#### 1.4 Epidemiologia

De acordo com o Orphanet, a prevalência da CM-TTR é desconhecida. (37) Para a forma hereditária da doença, há uma dificuldade em se estabelecer a prevalência devido a diversidade geográfica das mutações de TTR. Por outro lado, apesar da forma selvagem ser, também, de difícil conhecimento do ponto de vista epidemiológico, estudos indicam que é a forma mais comum de amiloidose cardíaca. (38, 39)

Apesar dessas dificuldades, alguns estudos conseguem estimar a prevalência da doença. Para a forma hereditária da CM-TTR, estima-se que a prevalência seja de menos de 1 por 100.000 na Europa. (38, 40) Já no Japão, apesar de endêmica em algumas áreas, o total estimado é de, aproximadamente, 1 em 1.000.000 para essa forma da doença. (40) Estima-se, ainda, que a mutação Val122Ile ocorre em 3% a 4% dos indivíduos africanos ou afro-caribenhos. No entanto, a penetrância da doença é incompleta (50% aos 80 anos de idade), mas ainda pode estar sub-reconhecida como causa de insuficiência cardíaca. (41, 42)

Para a forma selvagem da CM-TTR, observa-se que a prevalência aumenta com a idade. (38, 39) Um estudo realizado por González-López *et al.*, 2015 (43) em pacientes com mais de 60 anos e hospitalizados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, concluiu que 13% dessa população apresentava a forma selvagem da amiloidose por TTR. Outros estudos verificaram, ainda, que essa forma da CM-TTR está presente em 16% dos pacientes submetidos à substituição da válvula aórtica transcater devido a estenose aórtica grave e em 1% a 2% daqueles submetidos a cintilografia óssea por motivos não cardíacos. (44, 45)

No Brasil, o Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) tem identificado, cada vez mais, novas mutações, tais como a Ile122Val, levando à ideia de que a amiloidose, em suas diferentes apresentações, pode ser subdiagnosticada no país. (3,(26) Contudo, a partir dos dados de prevalência atualmente disponíveis, a CM-TTR pode ser considerada uma doença rara, dada a definição do Ministério da Saúde no âmbito da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que considera como doença rara aquela que afeta 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. (14)

### **1.4.1 Frequência dos genótipos associados à CM-TTR**

A frequência da Val122Ile na população afro-americana é estimada em 3% a 3,9%, com a maioria dos indivíduos heterozigotos desenvolvendo CM amiloide de início tardio. Nos Estados Unidos, a frequência da Val122Ile nas populações branca e hispânica é estimada em 0,44% e 0%, respectivamente. (17) Ainda para os Estados Unidos, dados do registro *The Transthyretin Amyloid Outcome Survey* (THAOS) identificou 47 mutações, sendo a mais comum a Val122Ile (45,3%), seguida pela Thr60Ala (20,4%) e Val30Met (6%). Adicionalmente, entre indivíduos americanos, aqueles com a forma selvagem da doença eram mais velhos e caucasianos, enquanto os pacientes com mutação Val122Ile eram, principalmente, descendentes de africanos. Para as duas populações, observou-se um maior percentual de homens, especialmente entre a forma selvagem. (46) Dados do registro THAOS para a Europa ocidental demonstraram que 14,9% do total de pacientes avaliados naquela região (n=1.411) apresentavam envolvimento cardíaco. (47)

Para o Brasil, dados do registro específico para a coorte brasileira (n=160) indicaram que 8,1% apresentavam mutações não Val30Met, sendo a mutação Val122Ile uma das identificadas nesse grupo. Especificamente para os pacientes sintomáticos, observou-se que o envolvimento cardíaco estava presente em 35,2%, sendo 32,8% com mutação Val30Met e 66,7% mutações não Val30Met. (48)

## **1.5 Carga da doença**

Apesar de ser um conjunto de situações clínicas pouco prevalentes, uma pesquisa publicada recentemente descreveu a carga das amiloidoses (PAF-TTR e CM-TTR) em pacientes (n=60) e cuidadores (n=32) espanhóis e norte-americanos, em termos de produtividade no trabalho e utilização de recursos dos serviços de saúde dos pacientes e seus cuidadores. (49) De forma resumida, os principais resultados, na perspectiva dos pacientes, estão apresentados na sequência, no sentido de contribuir com a discussão sobre a relevância da CM-TTR no contexto do indivíduo, das famílias e dos sistemas econômico e de saúde.

### **A) Produtividade no trabalho**

No total, 33% dos pacientes incluídos no estudo que estavam empregados completaram o questionário *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem* (WPAI-SH) para avaliação da produtividade no trabalho. O WPAI-SH é um

questionário que avalia seis itens relacionados ao *status* atual do trabalho, horas trabalhadas, horas perdidas no trabalho, grau de quanto o problema específico de saúde (nesse caso, as amiloidoses) afetou a produtividade no trabalho e atividades regulares nos últimos sete dias. Os escores de cada subescala é expresso em percentual de prejuízo, sendo que as maiores porcentagens representam um maior prejuízo ao paciente. (49)

Os pacientes com PAF-TTR e CM-TTR perderam, em média,  $50,1\% \pm 35,6\%$  do trabalho devido a doença. De modo geral, o prejuízo ao trabalho foi de  $76,3\% \pm 37,7\%$  nos pacientes com PAF-TTR e com CM-TTR. Os pacientes com ambas as condições (PAF-TTR e CM-TTR) apresentaram maior média no prejuízo da atividade devido à amiloidose ( $73,6\% \pm 20,1\%$ ), quando comparado àqueles somente com PAF-TTR ( $47,5\% \pm 27,7\%$ ) ou somente com CM-TTR ( $55,0\% \pm 28,8\%$ ). (49)

## **B) Utilização de recursos do sistema de saúde**

A maioria dos pacientes incluídos no estudo (80%) reportou ter recebido atendimento ambulatorial nos três meses anteriores à pesquisa. Durante esse período, 21% dos pacientes também reportaram ter sido atendidos na emergência e 15,0% foram hospitalizados. Além disso, 6,7% solicitaram serviço profissional de cuidado domiciliar. (49)

## **C) Carga para os cuidadores**

No total, o estudo incluiu 32 cuidadores dos EUA e da Espanha. Observou-se que são gastas, em média,  $45,9 \pm 50,4$  horas por semana com os cuidados de pacientes com PAF-TTR e CM-TTR. (49) Os cuidadores americanos de pacientes com amiloidoses reportaram piores escores para saúde mental no questionário *12-Item Short Form (SF-12)*<sup>2</sup> ( $33,0 \pm 10,0$ ) do que aqueles sem amiloidose ( $49,4 \pm 12,8$ ). Esses escores obtidos pelos cuidadores foram comparáveis aos observados para os pacientes com amiloidose ( $33,6 \pm 11,5$ ). (49)

---

<sup>2</sup> O SF-12 é um questionário que avalia a saúde física e mental. É composto por oito escores de subescalas (funcionamento físico, função física, dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, função emocional e saúde mental) e duas medidas resumidas (componente de saúde física e componente de saúde mental). Maiores escores indicam melhores níveis de saúde.

Os cuidadores também responderam ao questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)<sup>3</sup>, a fim de avaliar seus níveis de ansiedade e depressão. De modo geral, os cuidadores americanos de pacientes com amiloidoses reportaram depressão moderada ( $10,3 \pm 5,9$ ), enquanto os cuidadores americanos de pessoas sem amiloidoses apresentaram escores considerados normais ( $7,0 \pm 5,6$ ). (49)

#### **D) Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)**

Um estudo publicado por Lane *et al.*, 2019 (4) avaliou, por meio do escore *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)<sup>4</sup>, a qualidade de vida de pacientes com CM-TTR nos meses 12 e 36 após o diagnóstico. Os resultados demonstraram que a qualidade de vida dos pacientes com CM-TTR foi baixa nos três subtipos genotípicos avaliados em todos os domínios, sendo limitação física, limitação social e estabilidade dos sintomas, os domínios com menor pontuação. Em relação aos subtipos analisados, pacientes com CM-TTR hereditária associada à mutação Val122Ile apresentaram deterioração clinicamente significativa em sete dos 10 domínios do escore. O mesmo resultado foi observado em cinco dos 10 domínios para pacientes com CM-TTR hereditária não ligada à Val122Ile e em três dos 10 domínios para pacientes com a forma selvagem da doença. (4)

Destaca-se, ainda, que a insuficiência cardíaca, uma das principais manifestações da CM-TTR, está associada a um impacto negativo relevante na qualidade de vida dos pacientes, como a alta prevalência de depressão. (50)

### **1.6 Diagnóstico**

A identificação da CM-TTR é difícil, principalmente porque a doença é considerada rara e as manifestações clínicas podem ser confundidas com outras doenças comuns, como cardiopatia hipertensiva, estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica; sendo, muitas vezes, pouco considerada nas avaliações médicas. (10)

---

<sup>3</sup> HADS é um questionário de 14 itens, sendo sete para avaliar a ansiedade e os outros sete para depressão. As respostas podem variar de 0 a 3, sendo os escores somados separadamente para os itens de ansiedade e depressão, gerando duas subescalas. Escores mais baixos indicam menos ansiedade ou depressão.

<sup>4</sup> O KCCQ é um escore que varia de 0 a 100, onde 100 representa saúde perfeita, ou seja, quanto mais próximo de 0, pior a qualidade de vida.

Para o diagnóstico de CM-TTR, é importante a observação de alguns sinais clínicos, incluindo, por exemplo, a “cura natural” da hipertensão com descontinuação da terapia anti-hipertensiva, intolerância à beta bloqueadores na insuficiência cardíaca recém diagnosticada, histórico de insuficiência cardíaca com síndrome do túnel do carpo, estenose espinhal lombar e ruptura do tendão do bíceps. Adicionalmente, a presença de neuropatia autonômica ou periférica não explicada sugere a possibilidade de amiloidose hereditária associada à TTR (que também pode ocorrer, ocasionalmente, em pacientes com a forma selvagem da doença). (10)

Portanto, em pacientes sintomáticos ou com suspeita da doença, a biópsia endomiocárdica é o padrão ouro para diagnóstico da CM-TTR e apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 100%, se as espécimes tiverem sido coletadas de múltiplos sítios (é recomendado  $\geq 4$ ). A identificação definitiva da proteína precursora deve ser determinada por imuno-histoquímica ou pelo padrão ouro, que consiste na dissecação a laser e análise de espectrometria de massa. (10) Outras biópsias de tecidos, como o aspirado da gordura abdominal, têm sensibilidade variável e, no caso de doença do tipo selvagem, o aspirado de gordura tem sensibilidade de apenas 15%. (51) Contudo, é relevante destacar que, devido à complexidade da realização da biópsia e os riscos inerentes associados ao procedimento, essa opção diagnóstica deve ser cuidadosamente selecionada e, muitas vezes, dispensada. (52-54)

A amiloidose cardíaca apresenta manifestações clínicas variadas. Um método diagnóstico não invasivo ideal identificaria o envolvimento cardíaco na amiloidose e também confirmaria o subtipo etiológico. Nenhuma ferramenta de diagnóstico existente pode fornecer essas informações individualmente, necessitando de uma abordagem de imagem cardíaca com multimodalidade. A eletrocardiografia, ecocardiografia e medicina nuclear são importantes ferramentas utilizadas na abordagem multimodal para o diagnóstico da amiloidose cardíaca. (55) Ruberg et al, 2019 (10) ressaltam que a única forma de diagnóstico por imagem, portanto, sem necessidade de biópsia cardíaca invasiva, é a cintilografia nuclear com radiotraçador ósseo. Sua realização pode fornecer um diagnóstico combinado com a análise sanguínea e de urina para avaliação de amiloidoses de cadeia leve.

Para os portadores assintomáticos e para a confirmação de casos suspeitos com ou sem história familiar, o teste genético tem um papel importante no diagnóstico da CM-TTR. A identificação genética é realizada por meio de testes de DNA (utilizados no diagnóstico pré-sintomático e sintomático), imunomarcção com anticorpos anti-TTR ou análise proteômica por espectrometria de massa. (56-59)

É importante ressaltar que todas as tecnologias necessárias para o diagnóstico da CM-TTR acima citadas estão incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS).

## **1.7 Tratamento atual da doença**

Os principais objetivos do tratamento da CM-TTR são o manejo sintomático e a prevenção da formação de novos depósitos amiloides. (10, 36).

Após a realização de um robusto programa de desenvolvimento clínico, a Pfizer ampliou a indicação do tafamidis meglumina, também, para o tratamento da CM-TTR, permitindo avanços terapêuticos para esta condição clínica, conforme demonstrado neste documento. Assim como aconteceu para a PAF-TTR, *guidelines* internacionais (60) e PCDT do Ministério da Saúde (15) poderão ser desenvolvidos com esta nova abordagem terapêutica.

### **A) Tratamento sintomático**

A importância do diagnóstico correto da amiloidose reside no fato do tratamento ser diferente das outras formas de insuficiência cardíaca. Nos pacientes com amiloidose não se deve usar digitálico, bloqueadores dos canais de cálcio e nem elevadas doses de betabloqueador. (61) O tratamento sintomático não modifica o curso da doença, mas é recomendado como forma de minimizar o impacto das manifestações da CM-TTR, como insuficiência cardíaca e arritmia.

A terapia para insuficiência cardíaca em pacientes com amiloidose cardíaca depende principalmente do monitoramento do balanço hídrico, do uso de diuréticos, do uso de uma combinação de diuréticos de alça (por exemplo, furosemida) e um antagonista da aldosterona (espironolactona), sendo essa a abordagem mais eficaz para o manejo dos sintomas. Nesses casos, deve-se evitar a polifarmácia (especialmente em pacientes idosos) e o uso de medicamentos que possam causar hipotensão sintomática. (62) O uso de marcapasso deve ser considerado em pacientes sintomáticos com distúrbios de condução. (63)

Para pacientes com arritmia, é recomendado o uso de medicamentos antiarrítmicos (especialmente amiodarona) e cardioversão em pacientes selecionados. Destaca-se que é necessário excluir trombos intracardíacos, mesmo em pacientes que recebem terapia com anticoagulantes. (10)

## **B) Transplante**

Embora o transplante de fígado tenha sido usado para tratar a forma hereditária da CM-TTR, visto que o procedimento permite a diminuição da TTR circulante, mesmo nesses casos, pode haver progressão da doença como resultado da deposição da forma selvagem da TTR mutante preexistente. (64) Ele não é indicado para pacientes com a forma selvagem da doença. (10)

Segundo o primeiro Consenso Europeu para a PAF-TTR, (60) o transplante combinado de coração e fígado é recomendado para pacientes selecionados com mutações não Val30Met e que apresentem cardiomiopatia. Já o transplante cardíaco isolado pode ser uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio final, quando é excluída a doença extracardíaca significativa. (65)

É importante ressaltar que o transplante cardíaco não é uma opção viável para a maioria dos pacientes com CM-TTR devido à escassez de órgãos doadores, à idade avançada da maioria dos indivíduos afetados, além da necessidade de uso contínuo de imunossupressores e suas consequências, especialmente, em relação aos potenciais eventos adversos.

### **1.8 Necessidades médicas não atendidas**

Atualmente, no Brasil, o tratamento destinado aos pacientes com CM-TTR constitui uma necessidade médica não atendida, uma vez que essa doença está inserida no seguinte contexto:

- a) As amiloidoses sistêmicas se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos, resultando em morbidade cronicamente debilitante e mortalidade. (1) Quando se manifesta na forma de CM pode levar a um quadro de insuficiência cardíaca progressiva. Os pacientes sem tratamento e com as formas hereditária ou selvagem da CM-TTR apresentam uma mediana de sobrevida de 2,5 anos e, de aproximadamente, 3,5 anos após o diagnóstico, respectivamente. (10) Por conta da natureza progressiva da doença, iniciar um tratamento eficaz, que mude o curso da doença, seria essencial para esses pacientes.
- b) No Brasil, o tratamento da CM-TTR consiste apenas no manejo sintomático da doença e, de acordo com o Consenso Europeu para a PAF-TTR, recomenda-se a realização de transplante hepático ou cardíaco (isolado ou combinado com o

hepático para algumas variantes da forma hereditária). (15, 60) Destaca-se que essas opções não alteram ou modificam o curso da doença.

- c) O PCDT da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 informa que as amiloidoses por TTR manifestam-se, principalmente, pelo quadro de *polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR)* e *cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR)*. (15) Todavia, apesar de apresentar o quadro de cardiomiopatia, o referido PCDT define o tratamento específico com tafamidis somente para os quadros de PAF.
- d) Apesar do transplante hepático ser uma alternativa terapêutica para pacientes com a forma hereditária (por meio da remoção da TTR mutante), a progressão da doença pode ocorrer como resultado do depósito de formas selvagens da TTR e também por depósitos pré-existentes. (10) Além disso, esse procedimento está relacionado à alta mortalidade, morbidade, subsequente uso crônico de imunossupressores, além de não ser indicado para pacientes idosos. (66-68)
- e) Na CM-TTR avançada, o transplante de coração (isolado ou combinado com o hepático) é uma opção para determinados pacientes. (10) Além das desvantagens relacionadas ao procedimento em si, incluindo riscos envolvidos e a necessidade de realização em centros de assistência altamente especializada, a sobrevida dos pacientes com CM-TTR transplantados é menor quando comparada aos pacientes submetidos ao mesmo transplante para outras formas de CM. (63)
- f) Além de todas as desvantagens supracitadas relacionadas à realização de transplante, no Brasil há uma longa fila de espera. Dados atualizados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) demonstram que, em 2019, 228 brasileiros aguardam por um transplante cardíaco, por exemplo. Para pacientes com CM-TTR, que apresentam uma sobrevida curta, essa espera pode contribuir para o agravamento da doença e até óbito antes mesmo do procedimento ser realizado.

Diante da relevância do assunto e, tendo em vista que no Brasil não havia, até então, uma terapia destinada especificamente à CM-TTR, entende-se que há uma necessidade não atendida para o tratamento dos pacientes com essa condição que, do ponto de vista epidemiológico pode ser considerada rara. Assim, a discussão da incorporação do tafamidis

meglumina pode contribuir para o preenchimento de uma lacuna assistencial no SUS, como aconteceu com a PAF-TTR. Naquele contexto, o Ministério da Saúde discutiu, por meio da CONITEC, as formas de diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes com o quadro de PAF-TTR, sendo que as orientações gerais foram expressas em PCDT específico. (15)

## 2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Está sendo proposta a incorporação do tafamidis meglumina para a seguinte situação clínica:

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

As principais informações do tafamidis meglumina estão apresentadas no Quadro abaixo, de acordo com as informações presentes na bula oficial. (16)

**Quadro 1:** Características do tafamidis meglumina, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (16)

<b>Nome comercial:</b>	Vyndaqel®
<b>Nome genérico:</b>	Tafamidis meglumina
<b>Apresentação:</b>	Vyndaqel® 20 mg em embalagens contendo 30 cápsulas. Vyndaqel® 20 mg em embalagens contendo 120 cápsulas.
<b>Via de administração:</b>	Uso oral.
<b>Uso:</b>	Adulto.
<b>Composição:</b>	Cada cápsula de Vyndaqel® contém 20 mg de tafamidis meglumina equivalente a 12,2 mg do ativo tafamidis como ácido livre.
<b>Excipientes:</b>	Macrogol, monooleato de sorbitana e polissorbato 80.

### 2.1 Indicação

As indicações terapêuticas do tafamidis meglumina aprovadas na ANVISA são as seguintes: (16)

- a) Tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para atrasar o comprometimento neurológico periférico.
- b) Tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária, a fim de reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares.

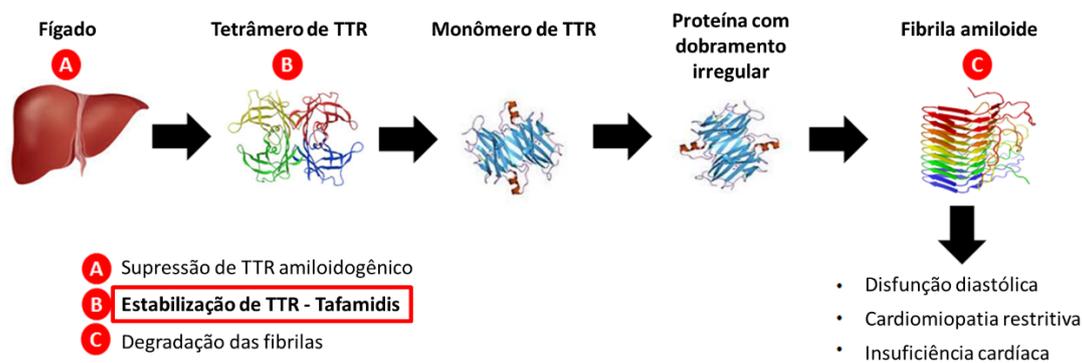
## 2.2 Posologia e modo de administração

Para pacientes com CM-TTR, a dose recomendada de tafamidis meglumina é 80 mg/dia, administrada como quatro cápsulas de 20 mg. (16)

## 2.3 Mecanismo de ação

Tafamidis meglumina (Vyndaquel®) é um derivado de benzoxazol que atua como um estabilizador de TTR de alta afinidade e seletividade. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da dissociação dos tetrâmeros de TTR através da interação seletiva aos sítios de ligação da tiroxina. O tafamidis meglumina se liga, com cooperatividade negativa, aos dois sítios de ligação da tiroxina na forma tetrâmera nativa de TTR. Esta ligação previne a dissociação em monômeros, etapa limitante da velocidade no processo amiloidogênico. (16, 69)

Desta forma, o tafamidis meglumina estabiliza cineticamente as formas selvagem e mutantes de TTR sob condições desnaturantes e condições fisiológicas, além de interromper a cascata amiloidogênica iniciada pela dissociação do tetrâmero e dobramento incorreto do monômero (Figura 2). (70-72)



**Figura 2.** Vyndaquel® (tafamidis meglumina) interrompe a cascata amiloidogênica pela estabilização dos tetrâmeros de TTR. Adaptado de Castano *et al.*, 2015. (73)  
TTR: transtirretina.

## 2.4 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral da cápsula de Vyndaquel® uma vez ao dia, a concentração plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) é atingida em um tempo médio ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de 4 horas, em estado de jejum.

A administração concomitante a uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico altera a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção, indicando que Vyndaqel® pode ser administrado com ou sem alimentos. (16)

A meia-vida de tafamidis meglumina e depuração oral médias são muito similares após administrações únicas e repetidas de doses de 20 mg de tafamidis meglumina, indicando uma falta de indução ou inibição do metabolismo de tafamidis meglumina.(16)

### 3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

#### 3.1. Desafios no desenvolvimento de ensaios clínicos em doenças raras

Sabe-se que a melhor evidência sobre a eficácia e segurança de intervenções médicas, como o uso de medicamentos, são aquelas obtidas de estudos de intervenção, como os ensaios clínicos, randomizados, duplo-cego e conduzidos com comparadores apropriados. Porém, esse desenho de estudo é de difícil aplicação em doenças raras, (74, 75) uma vez que a baixa prevalência pode dificultar o recrutamento de pacientes em quantidade suficiente que permita um poder estatístico adequado nos resultados. Além disso, muitas vezes faltam informações sobre a história natural da doença, o que dificulta a realização de cálculos para tamanho de amostra e a seleção dos desfechos clínicos a serem estudados ou validados. (76)

Além disso, os centros clínicos que tratam pacientes com doenças raras podem não ter experiência na participação em estudos clínicos, dificultando ainda mais o recrutamento. Quando possível de serem realizados, os estudos randomizados em doenças raras têm pequeno tamanho amostral, o que os tornam extremamente susceptíveis a questões estatísticas decorrentes de perdas de pacientes no seguimento. (76, 77)

Assim, os estudos mais utilizados e que também contribuem para o avanço do conhecimento médico em patologias raras são do tipo série de casos ou caso-controle. (78) No caso específico do tafamidis meglumina, a despeito das dificuldades, desenvolveu-se um estudo clínico fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que, quando avaliado, apresentou elevado padrão de qualidade metodológica, (estudo denominado ATTR-ACT), (79) um estudo de fase II (80) e uma análise *post-hoc* (81) desse estudo de fase II. Além disso, esses estudos incluíram um total de 505 pacientes com CM-TTR – uma ampla coorte de pacientes para uma doença rara.

Para esse dossiê, foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de sintetizar as evidências sobre o uso do tafamidis meglumina em pacientes com CM-TTR, cuja metodologia, análise crítica e resultados estão apresentados na sequência.

#### 3.2. Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada a partir do acrônimo PICO (Tabela 1).

**Tabela 1.** Questão estruturada no formato PICO.

<b>População</b>	Pacientes acima de 60 anos de idade com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III
<b>Intervenção</b>	Tafamidis meglumina
<b>Comparação</b>	Sem restrição de comparador
<b>Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
<b>Desenho de Estudo</b>	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais

**Pergunta:** Qual a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, classe NYHA II e III, em pessoas acima de 60 anos de idade, na perspectiva do SUS?

### 3.2.1. População

Pacientes acima de 60 anos diagnosticados com CM-TTR (hereditária ou selvagem), classe NYHA II e III. Essa população foi definida pelos seguintes motivos:

- a. O ensaio clínico denominado ATTR-ACT (79) incluiu pacientes com idade entre 18 e 90 anos de idade, com média de 75 anos (46 a 88 anos). Considerando que, segundo os dados do IBGE de 2018, a expectativa média de vida do brasileiro ao nascer é de 76,3 anos de idade, (82) a idade de 60 anos como critério de inclusão ao tratamento com tafamidis é o mais adequado, neste contexto.
- b. O ensaio clínico ATTR-ACT incluiu pacientes nas classes NYHA I, II e III; contudo, após a avaliação de especialistas na área, entende-se que, no SUS, esses pacientes são diagnosticados mais tardiamente. Essa abordagem encontra respaldo na literatura, onde é sabido que a amiloidose cardíaca apresenta manifestações clínicas variadas, podendo ser subdiagnosticada, especialmente, nos estágios iniciais da doença. (55)
- c. Pacientes na classe NYHA IV não foram incluídos nesta análise porque não fizeram parte do referido ensaio clínico.

### 3.2.2. Intervenção

Tafamidis meglumina (Vyndaqel®).

### **3.2.3. Comparação**

Sem restrição de comparador.

## **3.3 Estratégia de busca**

### **3.3.1 Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes adultos com CM-TTR. As buscas eletrônicas foram realizadas até 16 de abril de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **3.3.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 2). Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma, temporais ou filtros de delineamento de estudo.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

**Tabela 2.** Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

	<b>Linha da Patologia</b>	<b>Linha da Intervenção</b>
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	Amyloidosis, Familiar	-
<b>MEDLINE via PUBMED</b>	“Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related” [Supplementary Concept] OR “Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related” OR “Transthyretin Amyloidosis” OR “hereditary transthyretin amyloidosis” OR “Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis”	“tafamidis” [Supplementary Concept] OR “Vyndamax” OR “Vyndaqel” OR “FX 1006A” OR “FX1006A” OR “FX-1006A” OR “tafamidis meglumine”
<b>LILACS</b>	"Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar"	"tafamidis meglumine" OR "tafamidis meglumina" OR "Vyndaqel"
<b>CRD</b>	(Amyloidosis, Familiar)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 3.** Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

**PUBMED**

• **BUSCA SIMPLES**

((“Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related” [Supplementary Concept] OR “Hereditary Amyloidosis, Transthyretin-Related” OR “Transthyretin Amyloidosis” OR “hereditary transthyretin amyloidosis” OR “Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis”)) AND (“tafamidis” [Supplementary Concept] OR “Vyndamax” OR “Vyndaqel” OR “FX 1006A” OR “FX1006A” OR “FX-1006A” OR “tafamidis meglumine”)

**Resultados: 109 citações**

**LILACS**

• **BUSCA SIMPLES**

(tw:("Amyloidosis, Familiar" OR "Amiloidosis Familiar" OR "Amiloidose Familiar")) AND (tw:("tafamidis meglumine" OR "tafamidis meglumina" OR "Vyndaqel"))

**Resultado: 1 citação**

**CRD**

• **BUSCA SIMPLES**

(Amyloidosis, Familiar)

**Resultados: 2 citações**

**COCHRANE**

• **BUSCA SIMPLES**

Amyloidosis, Familiar

**Resultados: 10 citações**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 3.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- a) Revisões sistemáticas (com ou sem metanálises), ensaios clínicos e estudos observacionais;

- b) Envolvendo pacientes adultos com CM-TTR de tipo selvagem ou hereditária que utilizassem tafamidis meglumina;
- c) Sem restrição de comparadores;
- d) Para avaliação de desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, relatos ou séries de casos.

### **3.5 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, de forma independente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

### **3.6 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência**

#### **3.6.1 Metodologia**

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos foi avaliada considerando os critérios da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés: geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto. (83)

Além disso, a qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). (84) O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência [também chamada de heterogeneidade], imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da

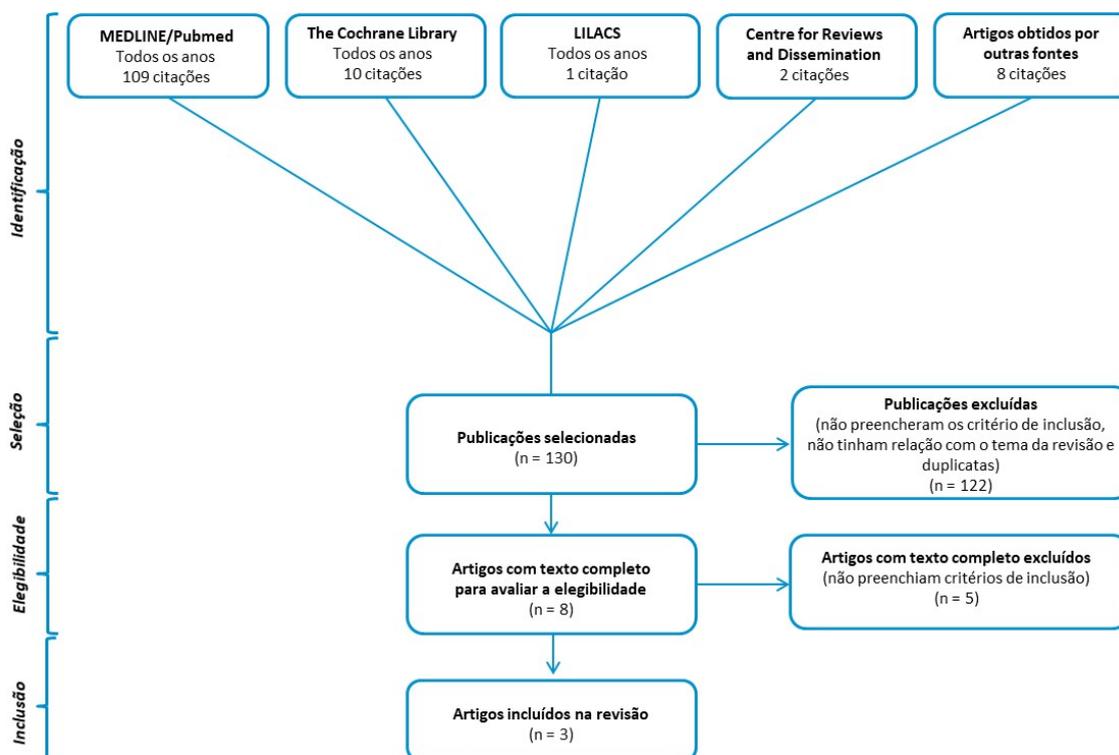
evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais). (84)

### 3.7 Resultados da busca realizada

#### 3.7.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 130 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram oito estudos para leitura na íntegra. Desses, três estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3; Tabela 4).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e seus respectivos resumos estão apresentados na Tabela 7. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 3 deste documento.



**Figura 3.** Fluxograma de seleção de estudos clínicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 4.** Estudos incluídos para análise.

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>Maurer <i>et al.</i></b>	<i>Circulation: Heart Failure</i>	2015	(80)
<b>Sultan <i>et al.</i></b>	<i>Clinical Medicine Insights: Cardiology</i>	2017	(81)
<b>Maurer <i>et al.</i></b>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2018	(79)

### 3.7.2 Descrição dos estudos selecionados

#### **Maurer *et al.*, 2015 – FX1B-201 (80)**

Em estudo fase II, multicêntrico, aberto e de braço único, Maurer *et al.*, 2015 (80) avaliaram a segurança e eficácia do tratamento com tafamidis meglumina e os seus efeitos na estabilização da TTR em pacientes CM-TTR com a forma selvagem ou com a mutação V122I.

O estudo foi conduzido em seis centros dos Estados Unidos, sendo que os pacientes receberam tafamidis meglumina 20 mg/dia ao longo de 12 meses concomitante ao tratamento padrão. Pacientes que alcançaram a estabilização da TTR na semana 6 continuaram o tratamento com tafamidis meglumina por 12 meses.

Como critério de inclusão considerou-se indivíduos  $\geq 40$  anos de idade, portadores da mutação V122I ou com o genótipo selvagem de CM-TTR verificado por meio da presença de amiloide na biópsia de tecido cardíaco, ou espessamento da parede ventricular esquerda  $>12$  mm (avaliado através da ecocardiografia) e presença de amiloide em tecidos não cardíacos detectados por meio de biópsia.

Os desfechos primários do estudo foram estabilização de TTR após seis semanas de tratamento com tafamidis e segurança (EA e EAs sérios [EAS]). O desfecho secundário incluiu a avaliação da estabilização de TTR após seis e 12 meses de tratamento. A incidência de mortes e hospitalizações foram avaliadas individualmente e em conjunto, fazendo parte do desfecho exploratório do estudo. Além disso, avaliou-se o *status* funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca (por meio da classificação NYHA), os biomarcadores cardíacos (troponina I, troponina T e NT-proBNP), teste de caminhada de seis minutos e a qualidade de vida relacionada à saúde (por meio do KCCQ e SF-36).

Foram incluídos 35 pacientes (V122I n=4 e selvagem n=31). Três pacientes descontinuaram o estudo no 12º mês. A maioria reportou sintomas de insuficiência cardíaca leve a moderada no *baseline* (96,8% NYHA classe I ou II).

De acordo com os resultados, tafamidis meglumina estabilizou efetivamente a TTR em 96,8% (30/31) dos pacientes com a forma selvagem, na semana 6. O único paciente que não obteve estabilização também não sofreu problemas de segurança e permaneceu no estudo; porém, não alcançou estabilização até o fim do acompanhamento. O curso clínico desse paciente foi similar ao da população global. No mês 6 e 12, o mesmo resultado foi observado para 90% (27/30) e 89,3% (25/28), respectivamente (Tabela 5). Para os pacientes com a forma hereditária (n=4)<sup>5</sup> da doença, a estabilização da TTR foi observada em 100% da população (IC 95%: 39,8 a 100,0) na semana seis. No mês seis e 12, o tafamidis meglumina estabilizou a TTR em 75,0% desses pacientes (IC 95%: 19,4 a 99,4).

**Tabela 5.** Estabilização da TTR na semana 6, mês 6 e mês 12 de tratamento (tafamidis meglumina 20mg/dia), de acordo com o estudo conduzido por Maurer *et al.*, 2015. (80)

Visita		Tipo selvagem (n=31)
Semana 6*	Pacientes avaliados, n	31
	Pacientes estabilizados, n (%)	30 (96,8)
	IC 95%	83,3-99,9
Mês 6	Pacientes avaliados, n	30
	Pacientes estabilizados, n (%)	27 (90,0)
	IC 95%	73,5 a 97,9
Mês 12	Pacientes avaliados, n	28
	Pacientes estabilizados, n (%)	25 (89,3)
	IC 95%	71,8 a 97,7

\*: Desfecho primário; IC: intervalo de confiança.

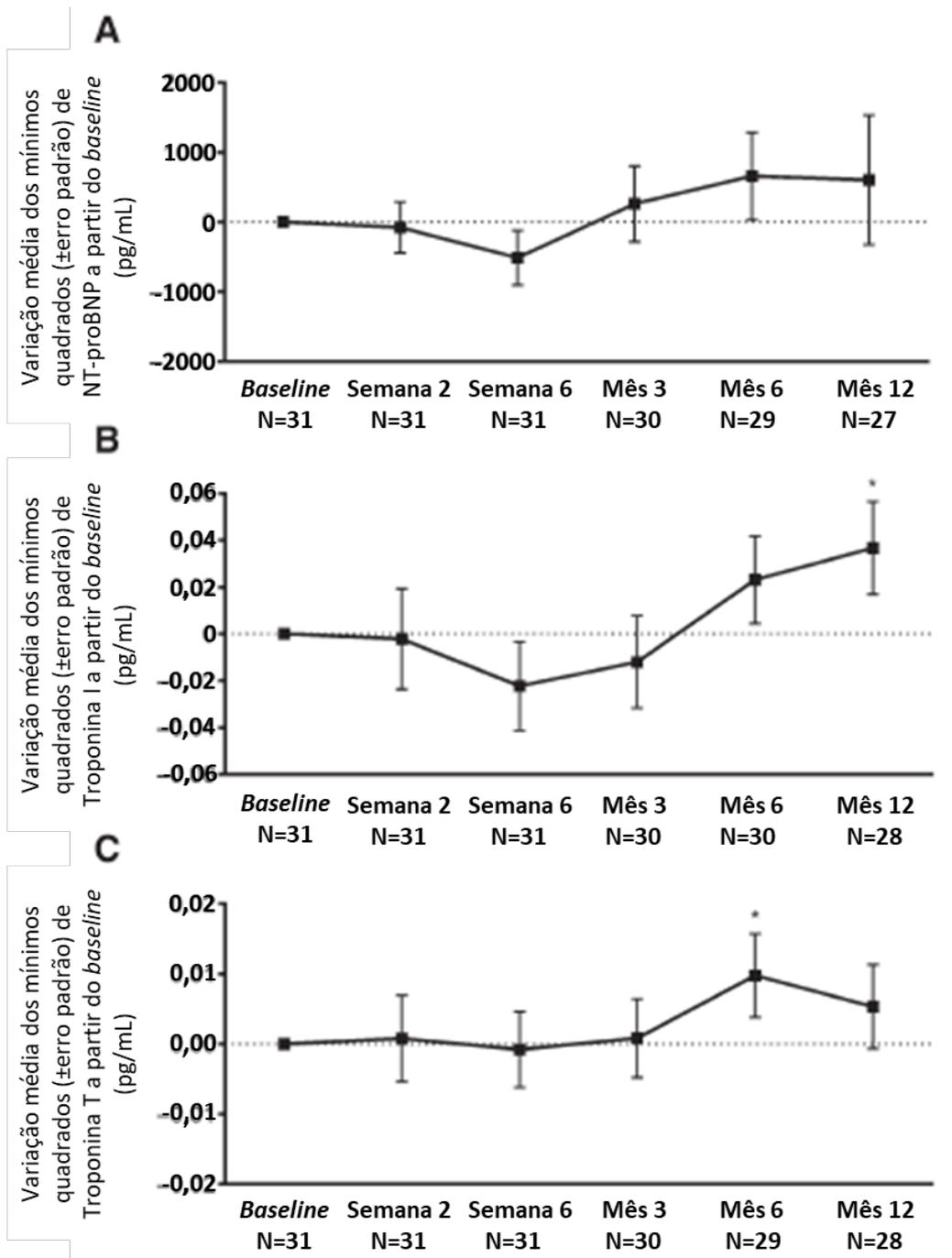
Dois pacientes morreram durante o período de estudo. Ao longo dos 12 meses de tratamento, 7 pacientes (22,6%) foram hospitalizados em razão de eventos cardiovasculares. EAS foram observados em 41,9% dos pacientes, sendo a maioria relacionado a eventos cardíacos como a piora da insuficiência cardíaca (25,8%) e fibrilação atrial (9,7%). Quatro pacientes apresentaram EAS que foram, possivelmente, relacionados ao tratamento com tafamidis meglumina, incluindo ataxia, quedas, insuficiência cardíaca, queda induzida por AVE hemorrágico e síncope. Com exceção dos dois casos de óbito, todos os pacientes com EAS apresentaram recuperação ou melhoraram até o fim do estudo.

Todos os pacientes apresentaram  $\geq 1$  EAs. Os mais frequentes foram sintomas ou episódios de insuficiência cardíaca como dispneia, piora da insuficiência cardíaca e edema. Sete de trinta e um pacientes (22,6%) apresentaram diarreia (incluindo dois pacientes com histórico clínico concomitante de diarreia) e cinco (16,1%) apresentaram ganho de peso que foi, por outro

<sup>5</sup> Resultados obtidos a partir do material suplementar do estudo. Na publicação principal, são reportados apenas os resultados para os pacientes com a forma selvagem da CM-TTR.

lado, não corroborado por variações no seu peso corporal do *baseline* até o mês 12 (mediana: -2,1 kg; amplitude: -10 a 2 kg). A alta frequência de EAs pode ser explicada pela idade avançada dos pacientes e presença de comorbidades.

A avaliação cardíaca indicou que não houve mudança consistente clinicamente relevante nos parâmetros ecocardiográficos durante os 12 meses de tratamento com tafamidis meglumina. A mediana de NT-proBNP encontrava-se elevada na avaliação do *baseline*, sendo observado um aumento não significativo em 12 meses, quando comparado ao início do estudo (Figura 4). Troponina I estava aumentada em 100% dos pacientes no *baseline*. Após uma queda inicial no mês três em relação ao *baseline*, observou-se um aumento no mês 12 (variação média mínimos quadrados [ $\pm$  erro padrão]: 0,037 [ $\pm$ 0,020] ng/ml;  $p < 0,05$ ) (Figura 4). No *baseline*, troponina T estava aumentada em 93,5% dos pacientes, mantendo-se estável durante os primeiros três meses de tratamento e maior quando comparado ao *baseline* nos meses seis (0,010 [ $\pm$ 0,006] ng/ml;  $p < 0,05$ ) e 12 (0,005 [ $\pm$ 0,006] ng/ml) (Figura 4).



**Figura 4.** Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* de NT-proBNP (A), troponina I (B) e troponina T (C) durante o tratamento com tafamidis meglumina, segundo Maurer *et al.*, 2015. (80) Mediana (intervalo) no *baseline* para A, B e C foram de 3.178,0 pg/mL (719 a 18.401 pg/mL), 0,12 ng/mL (0,06 a 0,41) ng/mL, e 0,03 ng/mL (0,01 a 0,16 ng/mL), respectivamente. Asteriscos indicam diferenças estatisticamente significativas a partir do *baseline* até o tempo indicado ( $p < 0,05$ ).

Observou-se pequena mudança na capacidade funcional da caminhada (medida através do teste da caminhada de seis minutos). A distância média caminhada reduziu em 8,9 metros no mês 12 quando comparado ao *baseline*. Análises categóricas confirmaram que a

maioria dos pacientes manteve o *status* de caminhada. A classificação NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes no mês 12, sendo que nenhum paciente apresentou queda  $\geq 2$  classes ou piorou para NYHA IV. De maneira geral, todos os pacientes reportaram preservação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Na ausência de um critério definido, a progressão clínica da doença foi baseada no número de pacientes que vieram a óbito, foram hospitalizados por evento cardíaco, apresentaram aumento  $>1000$  pg/mL no NT-proBNP, aumento  $\geq 0,5$  mg/dL na creatinina sérica ou redução  $>50$  m na distância caminhada (avaliada por meio do teste da caminhada de 6 minutos) durante os 12 meses de estudo. Com base nesse critério não definido, 15/31 pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo.

Os resultados observados indicam que tafamidis meglumina foi bem tolerado e eficaz em alcançar e manter a estabilização da TTR.

#### **Sultan *et al.*, 2017 (81)**

Sultan *et al.*, 2017 (81) realizaram uma análise *post-hoc* dos estudos de Maurer *et al.*, 2015 (80) e Ruberg *et al.*, 2012 (85), com o objetivo de comparar populações de pacientes com CM-TTR com gravidade similar para avaliar o efeito do tratamento com tafamidis meglumina na sobrevida, em um estágio inicial da doença (classe funcional NYHA I/II).

A análise comparou dados de dois estudos em pacientes com CM-TTR: o *Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study* (TRACS), (85) um estudo prospectivo, longitudinal para avaliar a história natural da CM-TTR, por meio da avaliação da morbidade e mortalidade da doença (foram incluídos pacientes com os tipos selvagem [n=18] ou hereditário da doença portadores da mutação Val122Ile [n=11], que foram acompanhados por dois anos) e o estudo de Maurer *et al.*, 2015 (80), descrito anteriormente. Destaca-se que os pacientes do estudo TRACS não foram tratados com nenhum medicamento além do cuidado padrão e serviram como grupo controle para esta análise.

Nessa análise, a sobrevida de pacientes do estudo TRACS foi comparada com a de pacientes do estudo conduzido por Maurer *et al.*, 2015, (80) sendo restrita a pacientes com classificação NYHA I/II para fornecer uma coorte mais comparável entre os dois estudos. Em uma análise em separado, foram incluídos apenas pacientes com o tipo selvagem. A análise de tempo até a morte foi conduzida de forma a gerar estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida a

partir do momento do diagnóstico. O estudo com tafamidis meglumina também avaliou a segurança do tratamento; porém, esses dados também foram previamente descritos.

Durante o estudo TRACS (85), 12 pacientes morreram (Val122Ile: n=8; selvagem: n=4). As causas das mortes incluíram insuficiência cardíaca (n=3), morte súbita (n=3), sepse (n=3), não definida (n=2) e transplante cardíaco (n=1). No estudo de Maurer *et al.*, 2015 (80) dois pacientes (ambos selvagem) morreram, um por complicações devido à amiloidose por imunoglobulina de cadeia leve e um devido a um AVE hemorrágico após uma queda.

Sete pacientes no estudo TRACS (85) e dois pacientes no estudo Maurer *et al.*, 2015 (80) apresentavam classificação NYHA  $\geq$ III e foram excluídos da análise de tempo até a mortalidade. Um paciente foi diagnosticado erroneamente e foi removido da análise. De acordo com os resultados, houve uma diferença significativa na sobrevida para pacientes tratados com tafamidis meglumina comparado a pacientes não tratados ao longo do tempo de acompanhamento ( $p=0,0004$ ; Figura 5). De maneira similar, nos pacientes selvagens, aqueles tratados com tafamidis meglumina demonstraram um significativo benefício na sobrevida em comparação com pacientes não tratados ( $p=0,0262$ ; Figura 6).

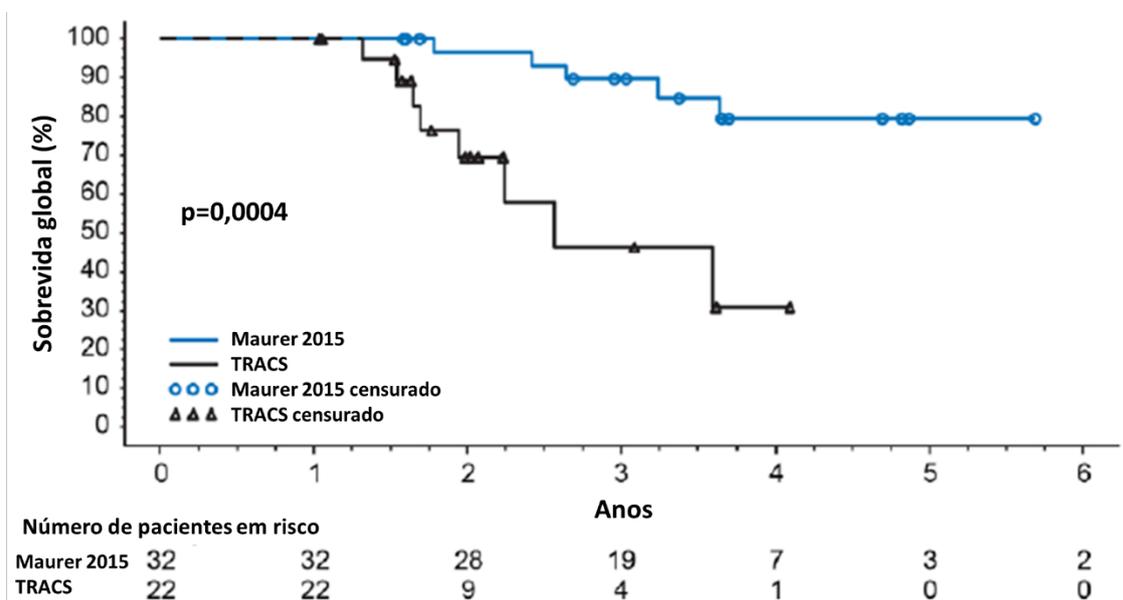
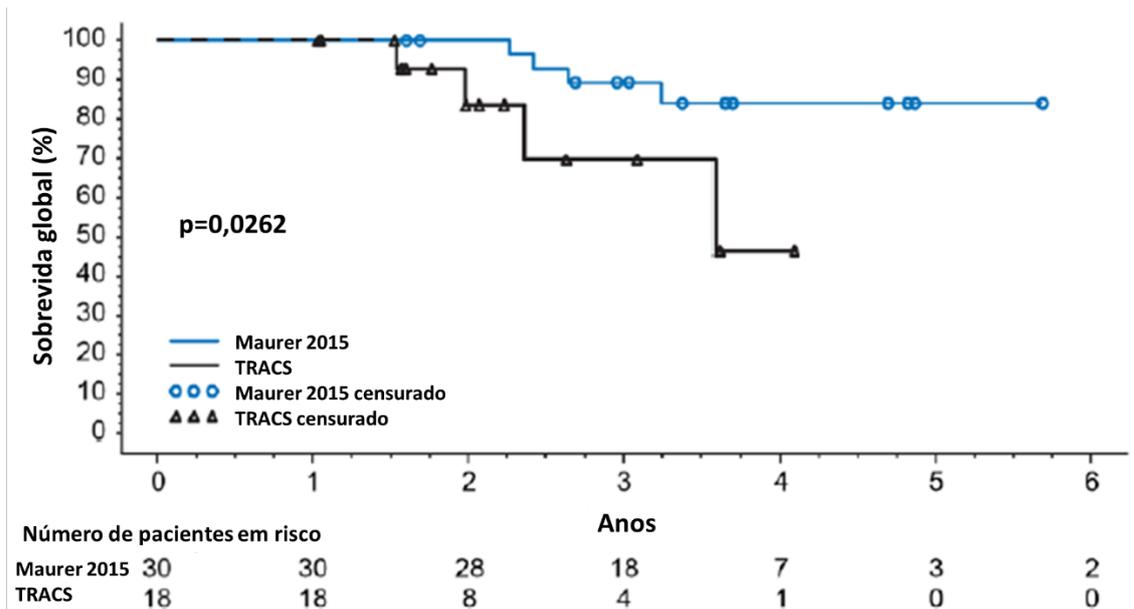


Figura 5. Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes com classificação funcional NYHA I ou II, de acordo com o estudo conduzido por Sultan *et al.*, 2017. (81)



**Figura 6.** Tempo até mortalidade a partir do diagnóstico para pacientes selvagens, de acordo com o estudo conduzido por Sultan, 2017. (81)

Segundo os autores, essa análise sugere que tafamidis meglumina pode atrasar a progressão da doença na comparação com a ausência de tratamento, em pacientes com CM-TTR em estágio inicial (NYHA I/II) e, também, em pacientes com o tipo selvagem da doença.

#### **Maurer *et al.*, 2018 (79) - ATTR-ACT**

Maurer *et al.*, 2018 (79) desenvolveram o estudo clínico denominado ATTR-ACT, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com CM-TTR (hereditária ou selvagem).

Foram elegíveis pacientes entre 18 e 90 anos com CM-TTR (selvagem ou hereditária) confirmada pela presença de depósitos amiloides em análise de biópsia obtida de sítios cardíacos e não cardíacos e, em pacientes com CM-TTR hereditária, pela presença da proteína precursora de TTR confirmada em análise imunohistoquímica, cintilografia ou espectrometria de massa.

Os desfechos primários avaliados foram, em ordem hierárquica, a mortalidade por todas as causas<sup>6</sup> e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares no decorrer dos 30 meses do estudo (utilizando o método de Finkelstein-Schoenfeld). Os desfechos secundários principais incluíram variação do desempenho no teste de caminhada de seis minutos entre o *baseline* e em 30 meses e o escore no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* (KCCQ-OS)<sup>7</sup>, para avaliação da qualidade de vida. Além disso, a segurança também foi avaliada.

Os pacientes selecionados foram randomizados para receber 80 mg/dia de tafamidis meglumina (4 cápsulas de 20mg), 20 mg/dia do medicamento ou placebo uma vez ao dia, na proporção de 2:1:2, por 30 meses. Pacientes que apresentaram eventos adversos (EAs) possivelmente associados ao tratamento e que poderiam afetar a adesão ao regime medicamentoso ou a continuação no estudo foi ofertada a opção de receber uma dose reduzida (pacientes recebendo 80 mg/dia passariam a receber uma dose de 40 mg/dia, e todos os outros pacientes continuariam a receber a dose estipulada na randomização).

A análise por intenção de tratar (ITT) modificada incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo, e que passaram por, pelo menos, uma avaliação de eficácia pós-*baseline*. Contudo, por conta de todos os pacientes randomizados terem preenchido os critérios definidos, a presente análise foi, na prática, por ITT tradicional. A análise de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de tafamidis meglumina ou placebo.

Após triagem inicial, 441 pacientes foram elegíveis, sendo 264 randomizados para receber tafamidis meglumina (80 mg/dia ou 20 mg/dia) e 177 para receber placebo. Entre os pacientes randomizados, 106 (24%) apresentavam CM-TTR hereditária, sendo Val122Ile, Thr60Ala, e Ile68Leu as mutações mais comuns. A adesão ao tratamento pré-definido (recebimento de  $\geq 80\%$  das doses programadas) foi alta (97,2% para tafamidis meglumina e 97% para placebo). Destaca-se que, dentre os pacientes incluídos, a mediana de idade foi de 75 anos para o grupo tafamidis e de 74 anos no grupo placebo. Dentre o grupo de pacientes que receberam tafamidis, 61,4% apresentavam NYHA II e 29,5%, NYHA III. Já para o grupo placebo, essa proporção foi de 57,1% e 35,6%, respectivamente.

---

<sup>6</sup> Para a análise proposta, transplante de coração e fígado e o implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica foram considerados como morte.

<sup>7</sup> Os escores do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* variam de 0 a 100, com os valores mais baixos representando uma pior qualidade de vida.

Na análise primária hierárquica, que avaliou a mortalidade por todas as causas, seguida de hospitalização por questões cardiovasculares, o tratamento com tafamidis meglumina foi superior ao placebo, ao longo de 30 meses ( $p < 0,001$ ). A razão de vitória<sup>8</sup> foi de 1,695 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,255 a 2,289) (Tabela 6). De acordo com a análise de regressão de Cox, a mortalidade por todas as causas foi menor com tafamidis meglumina do que com placebo (78/264 [29,5%] *versus* 76/177 [42,9%]; *hazard ratio* [HR]: 0,70; IC 95%: 0,51 a 0,96).

**Tabela 6.** Análise primária com o método de Finkelstein-Schoenfeld, segundo Maurer *et al.*, 2018. (79)

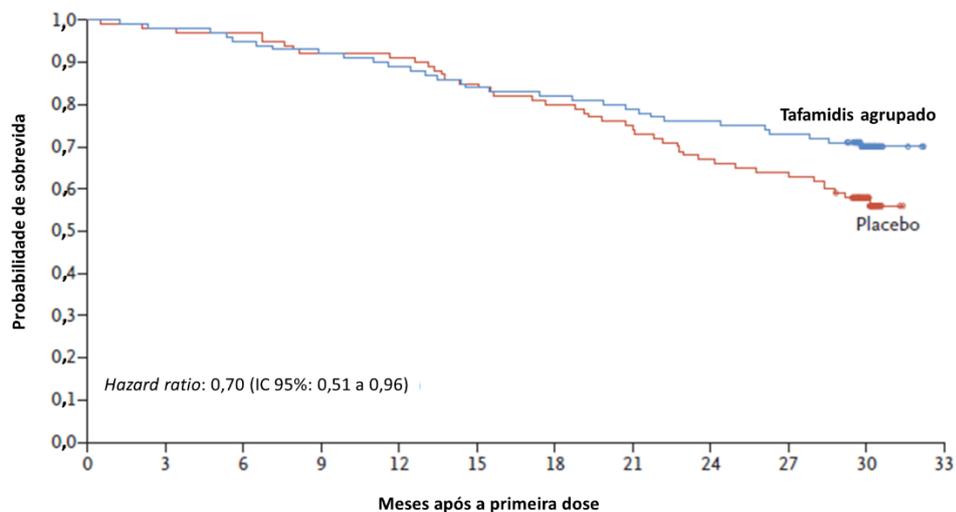
	Número de pacientes	p valor do método Finkelstein-Schoenfeld	Razão de vitória (IC 95%)	Pacientes vivos no mês 30 N (%)	Média de hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares em 30 meses dentre os pacientes vivos no período, por paciente por ano
<b>Tafamidis meglumina agrupado</b>	264	<0,001	1,70 (1,26 a 2,29)	186 (70,5)	0,30
<b>Placebo</b>	177			101 (57,1)	0,46

IC: intervalo de confiança.

De acordo com a análise de regressão de Poisson, a taxa de hospitalizações relacionadas a causas cardiovasculares foi menor com tafamidis meglumina do que com placebo (0,48 *versus* 0,70 hospitalizações por ano; risco relativo: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,81).

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier mostraram que o tratamento com tafamidis meglumina resultou em uma redução da mortalidade por todas as causas, com as curvas divergindo após aproximadamente 18 meses de tratamento (Figura 7).

<sup>8</sup> Esse parâmetro é utilizado para avaliar desfechos compostos. Para essa avaliação, os pacientes do grupo de intervenção e do grupo controle formam pares baseados em seus perfis de risco. Considerando um desfecho primário composto por, por exemplo, morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, para cada pareamento, o paciente do grupo de tratamento é classificado como “vitorioso” ou “perdedor” dependendo qual paciente do par apresentou morte cardiovascular primeiro. Caso não seja possível essa verificação, classifica-se como “vitorioso” ou “perdedor” dependendo quem apresentou hospitalização por insuficiência cardíaca primeiro. (86) A partir disso, calcula-se a razão de vitória, que, nesse caso, seria o número de pareamentos com “vitória” de pacientes tratados com tafamidis meglumina dividido pelo número de pareamentos com “vitória” de pacientes que receberam placebo.



Número em risco (número acumulativo de eventos)

Tafamidis agrupado	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

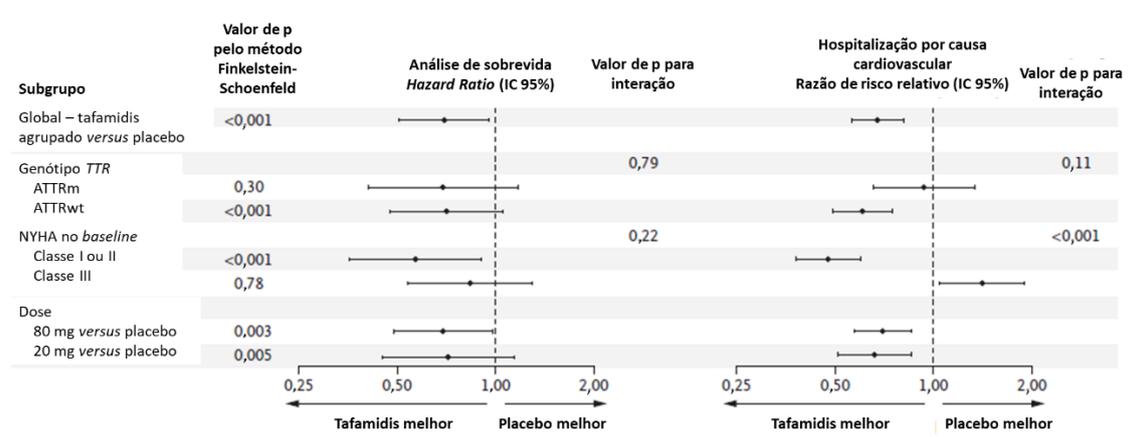
**Figura 7.** Análise de mortalidade por todas as causas, segundo Maurer *et al.*, 2018. (79)

IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente, uma análise de sensibilidade pré-especificada da mortalidade por todas as causas, que não considerou transplante de coração ou implantação de dispositivos de assistência circulatória mecânica como morte, indicou que tafamidis meglumina reduziu em 33% o risco na comparação *versus* placebo (HR: 0,67 [IC 95%: 0,49 a 0,94]), confirmando a robustez dos dados observados.

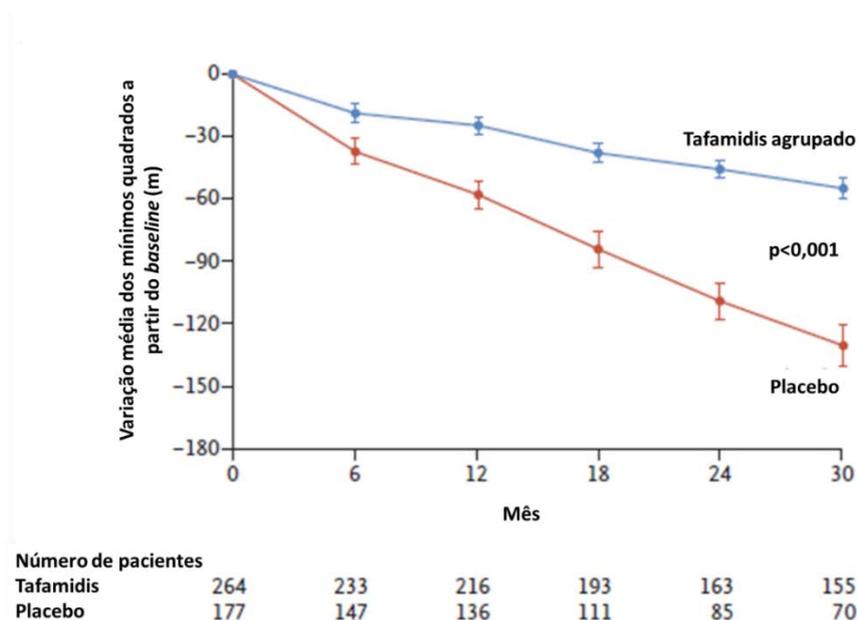
Entre os subgrupos previamente especificados, incluindo aqueles com base no status *TTR* (selvagem *versus* mutado), classe NYHA (I ou II *versus* III), e dose de tafamidis meglumina (80 mg/dia *versus* 20 mg/dia), a diferença na mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares favoreceram tafamidis meglumina em relação ao placebo, exceto em pacientes com doença classe NYHA III no *baseline*, nos quais a taxa de hospitalizações foi maior no grupo tafamidis meglumina do que no grupo placebo<sup>9</sup> (Figura 8). Utilizando a análise de regressão de Poisson, foi observada uma interação entre o tratamento e a classificação NYHA no *baseline*; porém, não entre o tratamento e o status *TTR*.

<sup>9</sup> Esse resultado foi atribuído, possivelmente, à maior sobrevivência dos pacientes nesse estágio da doença. (79)

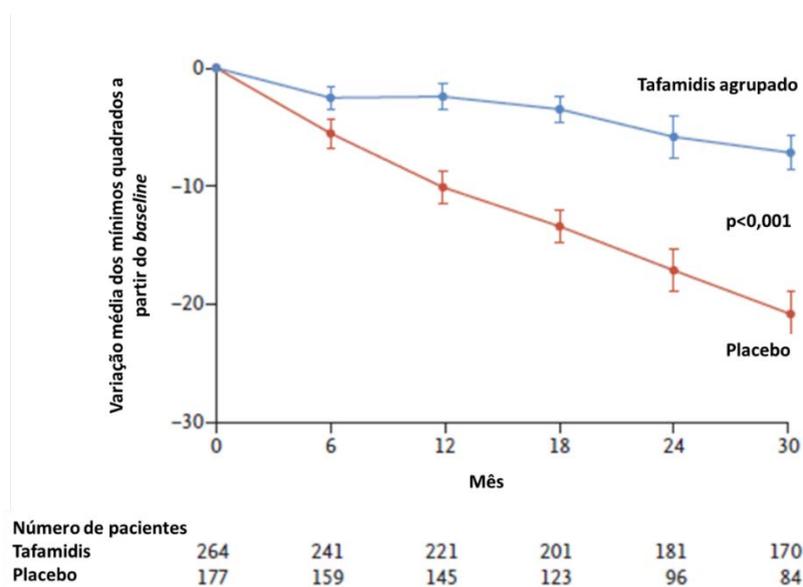


**Figura 8.** Resultados gerais e de subgrupo calculados com o uso do método de Finkelstein-Schoenfeld, mortalidade por todas as causas e hospitalizações relacionadas a problemas cardiovascular, segundo Maurer *et al.*, 2018. (79) IC: intervalo de confiança; NYHA: New York Heart Association.

Tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante o teste de seis minutos, em comparação ao placebo (75,68 m [erro padrão: ± 9,24; p<0,001]), sendo as primeiras diferenças observadas no mês seis (Figura 9). Tafamidis meglumina também reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação ao placebo (13,65 [erro padrão: ± 2,13; p<0,001]), também com as primeiras diferenças observadas no mês seis (Figura 10).



**Figura 9.** Variação no teste de caminhada de seis minutos a partir do *baseline*, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer *et al.*, 2018. (79)



**Figura 10.** Variação na qualidade de vida (escore KCCQ-OS) a partir do *baseline*, de acordo com o ensaio conduzido por Maurer *et al.*, 2018. (79)

A análise exploratória detectou um pequeno aumento nos níveis de NT-proBNP para os pacientes que receberam tafamidis meglumina em relação aos que receberam placebo em 12 e em 30 meses (diferença média dos mínimos quadrados: -735,14 [IC 95%: -1.249,16 a -221,13] e -2.180,54 [IC 95%: -3.326,14 a -1.034,95], respectivamente).

O perfil de segurança do tafamidis meglumina foi similar ao do placebo. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas quanto a segurança entre as duas doses de tafamidis meglumina. Em geral, EAs durante o tratamento foram leves a moderados, sendo que descontinuações permanentes devido a EAs foram menos comuns no grupo tratado com tafamidis meglumina do que no grupo que recebeu placebo. Reduções de dose devido a EAs também foram pouco frequentes (dois pacientes recebendo tafamidis meglumina [0,8%] e quatro recebendo placebo [2,3%]). Diarreia e infecções do trato urinário, previamente reportados em pacientes com PAF, foram menos comuns em pacientes recebendo tafamidis meglumina do que naqueles que receberam placebo.

O estudo concluiu que tafamidis meglumina é uma terapia eficaz para pacientes CM-TTR (selvagem ou hereditário). Em 30 meses, o tratamento com tafamidis meglumina reduziu a mortalidade por qualquer causa e as hospitalizações por causas cardiovasculares em comparação ao placebo, incluindo análises em subgrupos específicos. Comparado ao placebo, o tratamento com tafamidis meglumina também reduziu significativamente o declínio da capacidade funcional e da qualidade de vida destes pacientes. O perfil de segurança foi semelhante entre tafamidis meglumina e placebo.

**Tabela 7.** Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR).

<b>Autor, data</b>	<b>Maurer <i>et al.</i>, 2015 (80)</b>	<b>Sultan <i>et al.</i>, 2017 (81)</b>	<b>Maurer <i>et al.</i>, 2018 (79)</b>
<b>País onde o estudo foi realizado</b>	Estados Unidos	Estados Unidos.	Estados Unidos, Bélgica, Brasil, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Itália, Japão, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido.
<b>Desenho</b>	Estudo fase II, multicêntrico, aberto e de braço único.	Análise <i>post-hoc</i> do estudo Maurer <i>et al.</i> , 2015 (80) e do estudo TRACS (prospectivo e longitudinal). (85)	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.
<b>População</b>	35 indivíduos ≥ 40 anos, com CM-TTR portadores da mutação V122I ou com o genótipo selvagem verificado através da presença de amiloide na biópsia de tecido cardíaco, ou espessamento da parede ventricular esquerda >12 mm (avaliado através da ecocardiografia) e presença de amiloide em tecidos não cardíacos detectados através de biópsia.	Idem ao estudo Maurer <i>et al.</i> , 2015. (80) Estudo TRACS: pacientes com o perfil genético selvagem (n=18) ou portadores da mutação Val122Ile (n=11).	Pacientes entre 18 e 90 anos com CM-TTR (selvagem ou hereditária).
<b>Intervenção e comparadores</b>	Tafamidis meglumina 20 mg/dia.	Idem ao estudo Maurer <i>et al.</i> , 2015 (80)	Tafamidis meglumina (80 mg ou 20 mg) <i>versus</i> placebo.
<b>Desfechos</b>	Estabilização de TTR, incidência de mortalidade, hospitalizações, EA, EAS, eficácia, <i>status</i> funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca, biomarcadores cardíacos, teste de caminhada de seis minutos e QVRS	Tempo até a mortalidade.	<b>Desfechos primários:</b> mortalidade por qualquer causa e frequência de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares. <b>Desfechos secundários:</b> teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e segurança.
<b>Resultados</b>	<p><b><u>Estabilização TTR (12 meses) – população com CM-TTR selvagem (n=31):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 6: 96,8%;</li> <li>6 meses: 90%;</li> <li>12 meses: 89,3%.</li> </ul> <p><b><u>Estabilização TTR (12 meses) – população com CM-TTR hereditária (n=4):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 6: 100%;</li> <li>6 meses: 75,0%;</li> <li>12 meses: 75,0%.</li> </ul> <p><b><u>Segurança:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 pacientes vieram a óbito;</li> <li>22,6% foram hospitalizados em razão de eventos cardiovasculares;</li> <li>41,9% apresentaram EASs;</li> <li>Todos os pacientes apresentaram ≥ 1 EAs.</li> </ul> <p><b><u>Avaliação cardíaca:</u></b></p>	<p><b><u>Tempo até a mortalidade:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudo TRACS: 12 pacientes morreram (Val122Ile: n=8; selvagem: n=4). As causas das mortes incluíram insuficiência cardíaca (n=3), morte súbita (n=3), sepse (n=3), não definida (n=2) e transplante cardíaco (n=1);</li> <li>No estudo de Maurer <i>et al.</i>, 2015, (80) dois pacientes (ambos selvagens) morreram: um por complicações devido à amiloidose por imunoglobulina de cadeia leve e um devido a um AVE hemorrágico após uma queda;</li> <li>Houve uma diferença significativa na sobrevida para pacientes tratados com tafamidis meglumina comparado a pacientes não tratados ao longo do tempo de acompanhamento (p=0,0004);</li> <li>Nos pacientes selvagens, aqueles tratados com tafamidis meglumina demonstraram um significativo benefício na sobrevida em comparação com pacientes não tratados (p=0,0262).</li> </ul>	<p><b><u>Mortalidade:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Análise de regressão de Cox: mortalidade menor com tafamidis do que com placebo (78/264 [29,5%] <i>versus</i> 76/177 [42,9%]; HR: 0,70; IC 95%: 0,51 a 0,96).</li> <li>Finkelstein-Schoenfeld:</li> <li>favorece tafamidis em relação ao placebo (p&lt;0,001);</li> <li>Razão de vitórias de 1,695 (IC 95%: 1,255 a 2,289);</li> </ul> <p><b><u>Hospitalizações cardiovasculares:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Análise de regressão de Poisson: menor taxa de hospitalização com tafamidis meglumina do que com placebo (0,48 <i>versus</i> 0,70 hospitalizações por ano; razão de risco relativo: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,81);</li> <li>Pacientes NYHA I ou II tiveram menos hospitalizações com tafamidis meglumina, porém pacientes NYHA III tiveram maior taxa de hospitalização com tafamidis meglumina <i>versus</i> placebo.</li> </ul> <p><b><u>Teste de caminhada de 6 minutos:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tafamidis meglumina reduziu o declínio na distância caminhada durante 6 minutos em comparação com placebo (75,68 m [erro padrão: ±9,24; p&lt;0,001]).</li> </ul> <p><b><u>Qualidade de vida:</u></b></p>

- A avaliação cardíaca indicou que não houve mudança consistente clinicamente relevante nos parâmetros ecocardiográficos;
- NT-proBNP apresentou aumento não significativo quando comparado ao *baseline*;
- Troponina I e T mantiveram-se relativamente estáveis.

**Avaliação funcional:**

- Observou-se pequena mudança na capacidade funcional da caminhada;
- NYHA foi mantida em 71,4% dos pacientes;

**QVRS:**

- Todos os pacientes reportaram QVRS preservada.

**Progressão clínica:**

- 15/31 pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo.

- Tafamidis meglumina também reduziu o declínio no escore KCCQ-OS em comparação com placebo (13,65 [erro Padrão:  $\pm 2,13$ ;  $p < 0,001$ ]).

**Segurança:**

- O perfil de segurança de tafamidis meglumina foi similar ao placebo, e sem diferenças significativas entre as duas doses de tafamidis meglumina;
- EAs emergentes durante o tratamento foram leves a moderados quanto à gravidade, e descontinuações permanentes devido a EAs foram menos comuns com tafamidis meglumina versus placebo;
- Reduções de dose devido a EAs ocorreram em 0,8% dos pacientes com tafamidis meglumina versus 2,3% com placebo;
- Menor incidência de diarreia e infecções do trato urinário com tafamidis meglumina do que com placebo.

<b>Limitações</b>	Pequeno tamanho amostral; Estudo aberto e de braço único	Pequeno tamanho amostral; Análise comparativa de dois estudos abertos; Para pacientes selvagens não foi feita nenhuma restrição quanto a classificação NYHA.	Pequeno tamanho amostral.
-------------------	---	--	---------------------------

CM-TTR: cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina; IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard Ratio*; NYHA: *New York Heart Association*; KCCQ-OS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; NT-proBNP: Fragmento n-terminal do peptídeo natriurético tipo B; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TRACS: *Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study*; AVE: acidente vascular encefálico.

### 3.8 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

#### 3.8.1 Qualidade metodológica

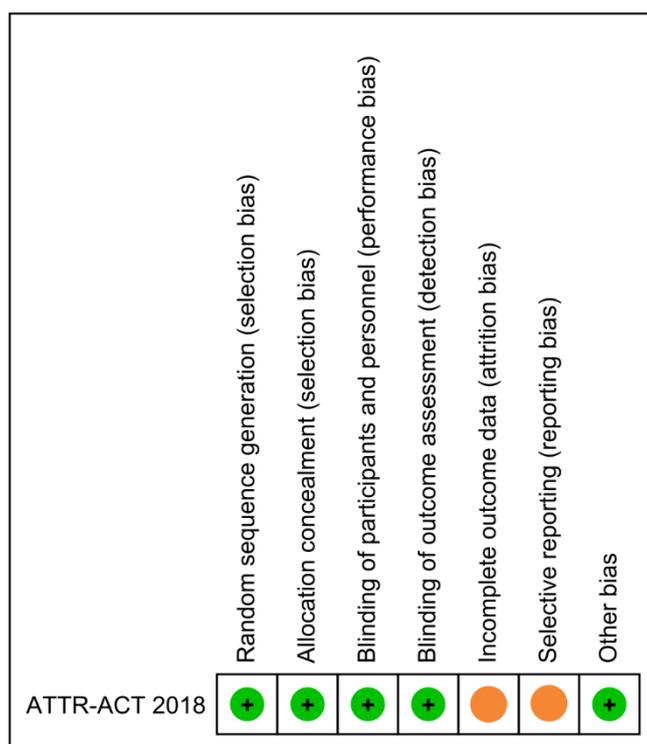
A avaliação do risco de viés para o estudo ATTR-ACT (79) está resumida na Figura 11. O risco de viés foi considerado baixo para geração de sequência aleatória e ocultação de alocação, com sequência de randomização estratificada de acordo com o *status* da transtirretina (TTR - variante *versus* forma selvagem) e classificação funcional NYHA, sendo utilizado um sistema interativo de resposta *online* para alocação dos participantes. O estudo também foi considerado com baixo risco de viés, tanto para cegamento de participantes e investigadores, como para cegamento de avaliadores dos desfechos.

Embora o estudo previsse análise por intenção de tratamento (ITT) modificada, com inclusão apenas dos pacientes que recebessem ao menos uma dose da terapia alocada e apresentassem ao menos uma avaliação de eficácia disponível após a avaliação inicial, todos os pacientes randomizados cumpriram os critérios e foram incluídos nas análises de eficácia para o desfecho primário e segurança, sendo, portanto, uma análise por ITT verdadeira. Pôde-se observar que cerca de 19,7% no grupo tafamidis e 30,5% no grupo placebo descontinuaram o tratamento ao longo do estudo, sendo seguidos para mortalidade. Dessa forma, para o desfecho primário, há um baixo risco de viés por atrito.

Contudo, para os desfechos secundários, especialmente capacidade funcional e qualidade de vida, pode haver um alto risco de viés por atrito (*attrition bias*), uma vez que houve perdas de forma desequilibradas entre os dois grupos de tratamento (perda de 19% no grupo tafamidis e 33% no grupo placebo de dados para capacidade funcional e de 13% e 25%, respectivamente, para a avaliação da qualidade de vida). Isso pode ser explicado pois o protocolo do estudo definiu que dados faltantes não seriam imputados de forma alguma, logo, a análise não foi por ITT. Assim, essas perdas de forma desequilibrada entre os grupos podem gerar viés.

Para o viés de relato, foi avaliado se havia outros desfechos programados no protocolo de pesquisa, mas não apresentados na publicação principal. Assim, após avaliar os protocolos do estudo disponibilizado junto com a publicação do ensaio clínico randomizado, (79) na publicação do racional e desenho do estudo (87) e no registro do *ClinicalTrials.gov* (NCT019948 89), identificaram-se os seguintes desfechos de eficácia: percentual de pacientes com estabilização da TTR, concentração plasmática de oligômero TTR e troponina I, índice de massa corporal modificado e qualidade de vida avaliada pelo instrumento EQ5D-3L (*EuroQol-5 dimension-3 level*). Apesar dos resultados desses desfechos não serem apresentados, o que configura risco de viés por relato

seletivo pelos critérios da Cochrane, vale ressaltar que os desfechos laboratoriais são desfechos clínicos intermediários, e que a qualidade de vida também foi avaliada por outro instrumento, reportada no estudo. Este risco de viés não impacta, portanto, na qualidade da evidência avaliada para os desfechos descritos no estudo, especialmente os desfechos com maior relevância clínica. O desfecho primário do estudo foi reportado e analisado conforme previsto nos protocolos e ambos os seus componentes também foram reportados; apresenta, portanto, baixo risco de viés por relato. Por fim, não foram identificadas outras fontes de vieses.



**Figura 11.** Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática da literatura. (79)  
 Nota: A cor laranja foi utilizada para representar que a avaliação destes vieses difere para o desfecho primário ou o estudo como um todo. Considerando o desfecho primário do estudo e seus componentes (mortalidade e internação por causas cardiovasculares), ambos os critérios para viés de atrito e viés de relato apresentariam baixo risco. Entretanto, como os desfechos secundários não incluem toda a população randomizada e há desfechos previstos em protocolo cujos resultados não foram reportados, o estudo como um todo apresenta alto risco de viés para ambos os critérios de viés de atrito e viés de relato.

### 3.8.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos descritos no estudo ATTR-ACT (79) está apresentado na Tabela 8, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 2 deste documento.

Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada de moderada a alta, sendo alta para o desfecho de mortalidade, principal do estudo, tanto por ser clinicamente mais relevante, quanto por ser o desfecho co-primário do estudo.

**Tabela 8.** Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

<b>Desfecho</b>	<b>Tafamidis meglumina versus placebo</b>
<b>Desfecho primário combinado (mortalidade por ou frequência de hospitalizações cardiovasculares - Método de Finkelstein-Schoenfeld)</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Mortalidade por todas as causas</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA†
<b>Hospitalizações por causas cardiovasculares</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA†
<b>Capacidade funcional (variação no TC6')</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA*
<b>Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA*
<b>Tempo até primeira hospitalização por causas cardiovasculares (post-hoc)</b>	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Incidência de quaisquer EA</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA†
<b>Incidência de EA graves</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA†
<b>Incidência de EA severos</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA†
<b>Interrupção do tratamento devido a EA</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA†

**Nota:** Critérios para redução da qualidade da evidência: \*Risco de viés (devido a alto risco de viés de atrito); †Imprecisão.

## 4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

O Quadro abaixo mostra a situação regulatória do tafamidis meglumina nas principais agências regulatórias internacionais.

**Quadro 2:** Situação regulatória do tafamidis meglumina nas agências regulatórias internacionais.

Agência	Situação
FDA	Aprovado para tratamento de pacientes com CM-TTR de tipo hereditária ou selvagem desde maio de 2019, na categoria de medicamentos órfãos. (88, 89)
EMA	Aprovado para tratamento de pacientes adultos com amiloidose associada à TTR com polineuropatia sintomática, em estágio 1 (desde novembro de 2011), sendo também inserido na categoria de medicamentos órfãos. Em fevereiro de 2020, foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com CM-TTR, na forma hereditária ou selvagem. (90)
<i>Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i>	Aprovado para tratamento de pacientes com PAF-TTR sintomático desde 2013, sendo designado como medicamento órfão. Em 2019, o uso de tafamidis meglumina (Vyndaqel®) foi aprovado para o tratamento de pacientes com CM-TTR de tipo hereditária ou selvagem. (91)
<i>Therapeutic Goods and Administration (TGA) - Austrália</i>	Aprovado para o tratamento de amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com polineuropatia sintomática desde 2017, também sob a designação de medicamento órfão. (92) Em março de 2020, a agência australiana aprovou tafamidis meglumina para o tratamento de CM-TTR de tipo hereditária ou selvagem. (93)

Em relação às agências de Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais, o uso do tafamidis meglumina para o tratamento de CM-TTR foi recomendado pelo *Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH)*, com o objetivo de reduzir a mortalidade e hospitalizações relacionadas às doenças cardiovasculares. (94)

A agência francesa, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, concedeu a permissão de utilização temporária do medicamento para pacientes adultos com CM-TTR em dezembro de 2018. (95)

No Reino Unido, tafamidis ainda está sob avaliação pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, cuja consulta pública para contribuição sobre a recomendação inicial ficou disponível até 2 de julho de 2020<sup>10</sup>. (96)

Destaca-se que, no Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendou, em 2018, a incorporação de tafamidis meglumina (Vyndaqel®) no SUS para o tratamento de pacientes adultos com PAF-TTR em estágio inicial e não submetidos ao transplante hepático. (97, 98)

<sup>10</sup> Até a finalização deste documento (28 de julho de 2020), não havia prazo definido para a deliberação final pelo NICE.

## **5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS**

### **5.1 Objetivo**

Elaborar uma avaliação econômica do tratamento de pacientes adultos com CM associada à TTR com tafamidis meglumina, por meio de uma análise de custo-efetividade.

### **5.2 População-alvo**

Foram considerados pacientes com idade  $\geq 60$  anos diagnosticados com CM-TTR (selvagem ou hereditária) e classes NYHA II e III, considerando-se a população incluída no estudo ATTR-ACT. (79) As justificativas para a escolha desta população estão apresentadas no item 3.2.1 do capítulo 3 “Evidências científicas”.

### **5.3 Horizonte da análise**

Os resultados foram apresentados no horizonte de tempo de toda a vida (*lifetime*), entendendo *lifetime*, neste contexto, como um período de 25 anos. Ressalta-se que esse horizonte de tempo pode ser considerado conservador, visto que a expectativa de vida após o diagnóstico de CM-TTR é de, aproximadamente, 2,5 anos para pacientes, sem tratamento, com a forma hereditária da doença e de 3,5 anos para aqueles com a forma selvagem. (10)

### **5.4 Perspectiva**

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

### **5.5 Comparadores**

As terapias atualmente disponíveis para o tratamento da CM-TTR são focadas no tratamento sintomático e, quando aplicável, no transplante cardíaco, como descrito na seção 1.7 (Tratamento atual da doença). Assim, o presente estudo considerou, como tratamento sintomático da doença, o acompanhamento por meio de consultas, exames laboratoriais e exames de imagens.

Além disso, considerou o transplante cardíaco, visto que é empregado na prática clínica com o objetivo de controlar a principal fonte da TTR variante.

## 5.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias e m Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (99)

## 5.7 Desfechos considerados

Os desfechos clínicos avaliados foram:

- Anos de vida ajustados por qualidade – AVAQ (QALY - *Quality-Adjusted Life-Year*);
- Anos de vida ganho (LY – *life years*).

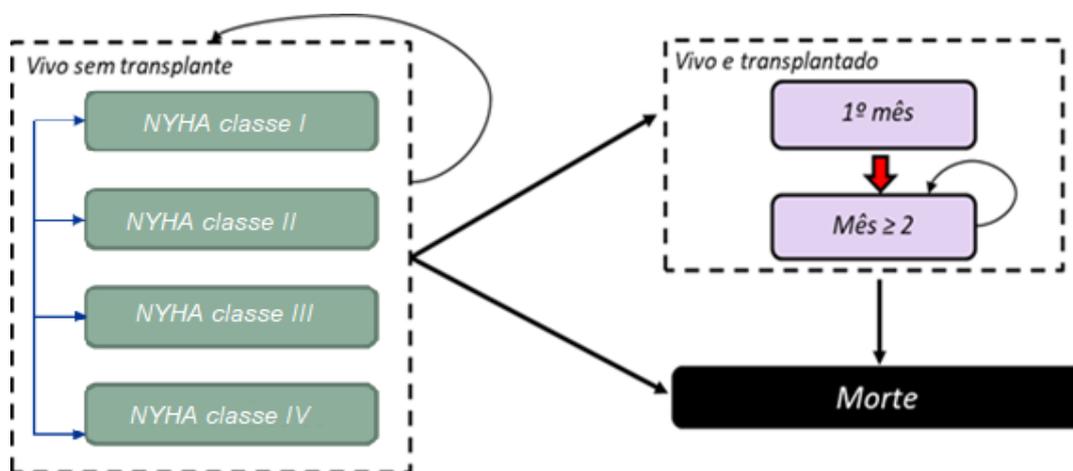
Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos dos medicamentos, procedimentos e exames. Não foram considerados custos indiretos relacionados à perda de produtividade por ocorrência da doença por tratar-se da perspectiva do SUS como pagador de serviços de saúde.

## 5.8 Estrutura do Modelo

Foi desenvolvido um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov, contando com múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com CM-TTR, em tratamento com tafamidis meglumina ou tratamento sintomático.

O modelo acompanha os pacientes através de 3 possíveis estados de saúde mutuamente exclusivos: vivo sem transplante de coração, vivo e transplantado de coração ou morte. O estado “vivo sem transplante” é dividido em 4 sub estados, de acordo com os estágios da classificação NYHA. Já o “estado vivo e transplantado de coração” é subdividido em 2 sub estados,

de acordo com o tempo decorrente do transplante (primeiro mês e meses subsequentes ao transplante). É importante destacar que o modelo não considerou classificação NYHA para os pacientes que migraram para o estágio “vivo e transplantado”. O modelo adotou a utilização de ciclos mensais. A estrutura do modelo pode ser vista na Figura 12.



**Figura 12.** Representação esquemática do modelo utilizado análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR)

Na estrutura do modelo, os pacientes iniciam no estado “Vivo sem transplante”, podendo transitar entre os diferentes estados de saúde de acordo com o conjunto de probabilidades estabelecidas. Ainda no estado inicial, o modelo foi desenhado de forma a permitir quantificar a evolução dos pacientes por meio das classes NYHA, sendo capaz de determinar a gravidade da CM de maneira apropriada, e, conseqüentemente, o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes. Já o estado em que o paciente recebe um transplante cardíaco, permite representar este evento que pode acontecer em casos graves de CM-TTR. Em resumo, os pacientes que iniciam o modelo podem estar em um dos seguintes estados de saúde:

- **Vivo sem transplante (NYHA I):** Pacientes não podem iniciar o modelo neste estado de saúde, conforme explicado na seção “evidências científicas”. Todavia, podem entrar neste estado de saúde a partir de qualquer outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”. Além disso, os pacientes podem deixar este estado de saúde para outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”, para o estado “vivo e transplantado” ou para a morte.

- **Vivo sem transplante (NYHA II e III):** Pacientes iniciam o modelo nas classes NYHA II ou III, podendo retornar a ele a partir de outras classes NYHA no estado “vivo e sem transplante”. Além disso, os pacientes podem deixar este estado de saúde para outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante” (progressão da doença), para o estado “vivo e transplantado” ou para a morte. Aqui, inicialmente foi considerado que 80% dos pacientes iniciam o modelo na classe II e 20% na classe III.
- **Vivo sem transplante (NYHA IV):** Pacientes não podem iniciar o modelo neste estado de saúde, uma vez que não foram incluídos pacientes nesta classe funcional no estudo clínico denominado ATTR-ACT. (79) Os pacientes podem entrar neste estado de saúde a partir de qualquer outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”. Além disso, os pacientes podem deixar este estado de saúde para outra classe NYHA no estado “vivo e sem transplante”, para o estado “vivo e transplantado” ou para a morte.
- **Vivo e transplantado (1º mês):** Pacientes entram neste estado a partir do estado “vivo e sem transplante” e migram imediatamente para o estado “vivo e transplantado (Mês  $\geq$  2)” ou para a morte no ciclo seguinte. Este estágio foi dividido em dois porque, de acordo com a literatura, a taxa de mortalidade é maior no primeiro mês após o procedimento (7,7%) do que nos meses subsequentes (0,6% ao mês). (100)
- **Vivo e transplantado (Mês  $\geq$  2):** Pacientes entram neste estado a partir do estado “vivo e transplantado (1º mês)”, deixando-o apenas em caso de morte;
- **Morte:** Pacientes entram neste estado de saúde a partir de qualquer outro estado do modelo e, uma vez neste estado, permanecem nele até o final da simulação.

## 5.9 Dados de eficácia

A eficácia atribuída ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada no modelo por meio da distribuição dos pacientes por estado de saúde. Para cada um dos estados de saúde foi utilizada as estimativas de sobrevivência e incidência de hospitalizações, de acordo com o resultado do estudo ATTR-ACT. (79)

De modo geral, todos os pacientes que iniciam vivos no modelo têm a probabilidade de se manterem no mesmo estado ou passarem para um dos diferentes estados após cada ciclo mensal. A proporção de pacientes sem transplante (independente da classificação NYHA) que morre em cada ciclo é determinada pela curva de sobrevivência estimada no estudo ATTR-ACT. Pacientes vivos

e sem transplante têm, a cada ciclo, uma probabilidade de receber um transplante cardíaco passando, assim, para o estado “vivo e transplantado”, onde terá uma probabilidade de sobrevivência apropriada ao novo estado de saúde. (79)

### 5.9.1 Sobrevida

O modelo assume a mortalidade por todas as causas extraída dos dados internos do estudo ATTR-ACT, e foi estratificada de acordo com a classe NYHA. É importante salientar que no estudo pivotal, os resultados foram medidos de forma agrupada para as classes NYHA I e II. Como neste modelo, tem-se a entrada apenas de pacientes na classe NYHA II, assumiu-se que os resultados para o grupo NYHA I e II seriam replicáveis para pacientes na classe funcional II.

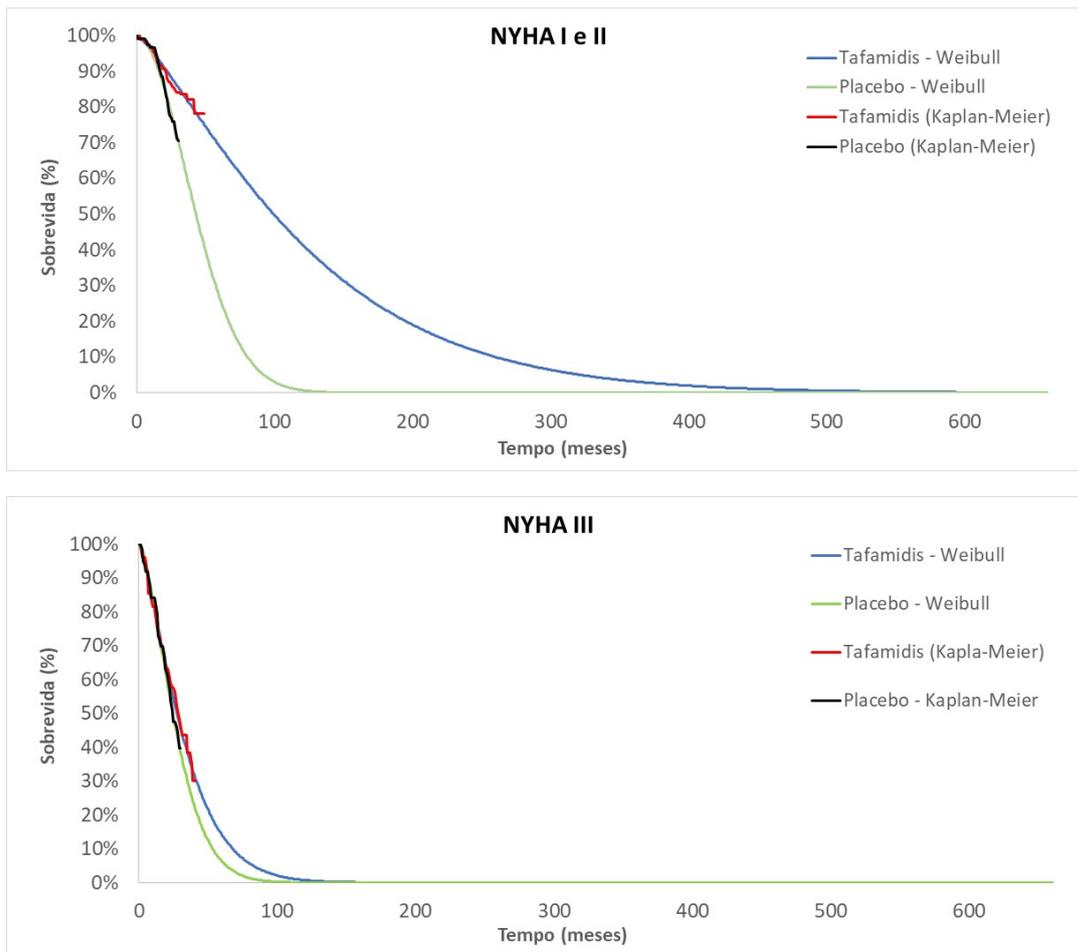
As curvas de sobrevida foram extrapoladas para um período maior (300 meses ou 25 anos – horizonte deste estudo de custo-efetividade) do que aquele de seguimento do estudo (30 meses) por meio de funções paramétricas de sobrevivência<sup>11</sup>. As curvas mais apropriadas para a modelagem foram selecionadas por meio de comparação visual com os dados do estudo e validadas por especialistas na área, de forma que, além de um bom ajuste estatístico, forneçam um comportamento clinicamente adequado. A validade deste ajuste das curvas aos modelos de sobrevida foi atestada através de scores de alta similaridade segundo critérios de seleção de modelos (*Akaike Information Criteria* e *Bayesian Information Criteria*).

De acordo com a opinião dos especialistas consultados, as curvas que melhor representariam o comportamento dos pacientes para o grupo placebo foram as de *Weibull*, *Gompertz* e *Gamma*. Desta forma, a curva *Weibull* (azul) foi selecionada como base da análise, e, por consequência, também para a modelagem da sobrevida do grupo tratado com tafamidis meglumina, de acordo com as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). (101) Assim, a

Figura 13 apresenta as curvas de sobrevida dos pacientes com ATTR-ACT, estratificadas por classificação NYHA.

---

<sup>11</sup> Sabe-se que a extrapolação dos resultados de 30 para 300 meses pode ser uma limitação, mas ocorre que não há evidência sistematizada para um tempo mais próximo do horizonte da análise.



**Figura 13.** Parametrização das curvas de sobrevida de pacientes com CM-TTR por classificação funcional NYHA, a partir dos dados obtidos do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (79) Pacientes transplantados não foram inseridos.

### 5.9.2 Pacientes vivos e sem transplante por classificação NYHA

Assim como as curvas apresentadas na seção anterior foram utilizadas para determinar o número de pacientes que transitam para o estado “morte”, os pacientes restantes, classificados como vivos, foram segmentados por outras curvas que representavam cada classificação NYHA.

Para simulação dos primeiros 30 meses (equivalente ao tempo de acompanhamento do estudo ATTR-ACT), foram utilizados os percentuais de pacientes em cada classe NYHA do estudo, de acordo com as visitas de rotina determinadas no protocolo do estudo. Levando-se em consideração que o protocolo determinava visitas semestrais, a mesma distribuição foi usada a cada ciclo mensal dentro de um intervalo de seis meses até o fim do tempo de acompanhamento. Ou seja, a distribuição por classe NYHA no mês 1 foi mantida até o mês 5, enquanto a distribuição do mês 6 foi utilizada até o mês 11, por exemplo. Desta forma, o modelo manteve-se consistente com os achados do estudo clínico.

A partir do mês 30 a proporção de pacientes por classe NYHA pode transitar entre dois estados: o primeiro que devem transitar para o estado de “morte”, que serão removidos, e em seguida, os pacientes que transitarão entre as classes NYHA.

Sendo assim, no primeiro momento são utilizados os dados de sobrevida, apresentados na seção 5.9.1. Já para o segundo estado, foi utilizada uma matriz de transição (Tabela 9 e Tabela 10), calculada com base na dinâmica dos pacientes entre as classes NYHA nos meses 24 a 30 do estudo ATTR-ACT. É importante ressaltar que a matriz de transição permite o fluxo dos pacientes tanto para progressão ou regressão da doença de acordo com as classes NYHA, conforme também observado no estudo clínico referido.

**Tabela 9.** Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para tafamidis meglumina.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	0,93582	0,04913	0,01505	0,00000
NYHA II	0,00869	0,95227	0,03733	0,00171
NYHA III	0,00382	0,03289	0,95946	0,00382
NYHA IV	0,00000	0,06534	0,06534	0,86931

NYHA: *New York Heart Association.*

**Tabela 10.** Tabela de probabilidades de transição mensal entre classes NYHA (superior ao mês 30) para placebo.

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	0,80275	0,16732	0,02993	0,00000
NYHA II	0,00851	0,94467	0,04682	0,00000
NYHA III	0,00000	0,03979	0,93630	0,02391
NYHA IV	0,00000	0,00000	0,00000	1,00000

NYHA: *New York Heart Association.*

Como explicado anteriormente, o paciente inicia na classe NYHA II e, mensalmente avaliado, podendo regredir para a classe I, progredir para a classe III e, posteriormente, para a classe IV. Portanto, nunca progredirá da classe funcional II diretamente para a classe IV.

### 5.9.3 Pacientes vivos e transplantados

Pacientes podem transitar para o estado “vivo e transplantado” a qualquer momento da simulação de acordo com probabilidades específicas por classe NYHA. No entanto, uma vez que no país a priorização para o transplante cardíaco é definida por meio de lista de espera, assumiu-se uma probabilidade equivalente, independente da classificação funcional.

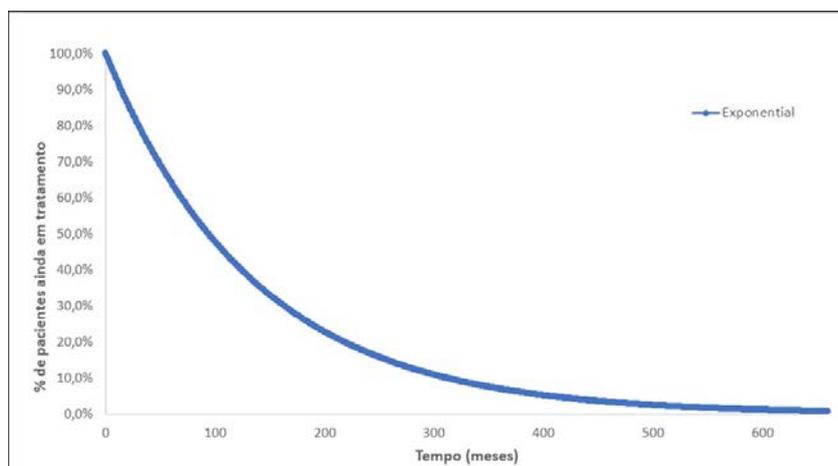
Dessa forma, a probabilidade mensal de receber um transplante cardíaco foi calculada a partir dos dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), que estimou, para o período de 2011 a 2018, uma taxa de transplante de órgão no país de 1,7 por milhão de pessoas por ano.(102) Com base nesta estimativa, a taxa de transplante mensal de órgãos é de  $1,42 \times 10^{-7}$ . (Tabela 11).

**Tabela 11.** Probabilidade mensal do recebimento de transplante cardíaco para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.

Parâmetro	Valor
Transplante de coração (por milhão) em 2018	1,7
Probabilidade em meses	$1-(1,7/10^6)(1/12) = 1,42 \times 10^{-7}$

#### 5.9.4 Taxa de descontinuação do tratamento

O tempo em tratamento foi modelado conforme dados de pacientes em tratamento com tafamidis meglumina durante o estudo ATTR-ACT. (79) As curvas mais apropriadas para a modelagem foram selecionadas por meio de comparação visual com os dados do estudo e validadas por especialistas na área, de forma que, além de um bom ajuste estatístico, forneçam um comportamento clinicamente adequado. Para isso, adotou-se a função log-normal (Figura 14).



**Figura 14.** Parametrização da curva de tempo em tratamento de tafamidis meglumina (log-normal).

### 5.9.5 Incidência de eventos adversos

O modelo incluiu, como EAs, as incidências de infecção do trato urinário e diarreia, considerando que esses foram os eventos adversos de interesse clínico observados no estudo ATTR-ACT. (79) A Tabela 12 apresenta a incidência dos eventos por tipo de tratamento.

**Tabela 12.** Incidência mensal de eventos adversos de acordo com os dados do ensaio clínico denominado ATTR-ACT. (79)

<b>Tratamento</b>	<b>Diarreia</b>	<b>Infecção do trato urinário</b>
<b>Tafamidis meglumina</b>	0,4%	0,8%
<b>Placebo</b>	0,3%	0,6%

### 5.9.6 Dados de utilidade

Para determinar os ganhos em QALY, o modelo utilizou dados de utilidade relacionados ao estadiamento da doença e de pacientes transplantados. Os dados de utilidade são provenientes do estudo ATTR-ACT, a partir da ferramenta EuroQol (instrumento para medida de qualidade de vida reportada pelos pacientes) em cinco dimensões (EQ-5D). Os dados de utilidade usados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13.** Dados de utilidade de acordo com a classificação NYHA da cardiomiopatia amiloide associada à TTR.

<b>Classificação</b>	<b>Utility</b>
<b>NYHA I (79)</b>	0,845
<b>NYHA II (79)</b>	0,785
<b>NYHA III (79)</b>	0,606
<b>NYHA IV (79)</b>	0,389
<b>Paciente transplantado (103)</b>	0,76

NYHA: *New York Heart Association*.

### 5.10 Dados de custo

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição do tafamidis meglumina 20mg, acompanhamento do paciente, hospitalizações, manejo dos EAs e custos de fim da vida, além do transplante cardíaco.

A Tabela abaixo mostra o custo de tratamento de um paciente com CM-TTR, considerando o preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde na sua última aquisição (Contrato nº 146/2020) e a posologia de 4 cápsulas por dia.

**Tabela 14.** Custos diário e mensal do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR, considerando o atual contrato do Ministério da Saúde de aquisição do tafamidis meglumina 20mg (Contrato 146/2020).

Medicamento	Posologia	Preço por cápsula*	Custo diário/paciente	Custo mensal/paciente**
<b>Tafamidis meglumina (cápsula 20mg)</b>	80 mg/dia (4 cápsulas 20mg)	R\$ 547,89	R\$ 2.191,56	R\$ 65.746,80

\* Preço praticado pelo Ministério da Saúde por meio de importação direta no âmbito do Contrato 146/2020 foi de USD 99,617 que, quando convertido para reais a cotação de USD 1 dólar para R\$ 5,50 (cotação definida no referido contrato), resulta no preço unitário de R\$ 547,89.

\*\* Assumindo um mês com 30 dias

É importante salientar que este preço corresponde ao preço praticado no referido Contrato sem os impostos (ICMS e PIS/COFINS = 29%), visto que o medicamento foi adquirido por importação direta do próprio Ministério da Saúde. Caso o referido contrato fosse realizado a partir de compra nacional, o preço unitário e o custo de tratamento por paciente, na posologia de quatro (04) cápsulas por dia, seriam aqueles mostrados na Tabela abaixo.

**Tabela 15.** Custos diário e mensal do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR, considerando uma compra nacional, a partir do contrato do Ministério da Saúde de aquisição do tafamidis meglumina 20mg (Contrato 146/2020).

Medicamento	Posologia	Preço por cápsula*	Custo diário/paciente	Custo mensal/paciente**
<b>Tafamidis meglumina (cápsula 20mg)</b>	80 mg/dia (4 cápsulas 20mg)	R\$ 600,51	R\$ 2.402,04	R\$ 72.061,33

\* Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) que corresponde a aplicação do CAP (20,09%) sobre o Preço Fábrica 17% aprovado pela CMED em maio de 2020.

\*\* Assumindo um mês com 30 dias

A partir deste cenário de preço e custo de tratamento, e no sentido de contribuir com o processo de incorporação e, conseqüentemente, acesso dos pacientes no SUS, a Pfizer propõe, como custo de tratamento, por paciente, o valor correspondente a três (03) cápsulas diárias de tafamidis meglumina. Assim, considerando os dados da **Error! Reference source not found.**, ou seja, do preço efetivamente praticado pelo Ministério da Saúde por meio do atual contrato (Contrato nº 146/2020), o tratamento mensal dos pacientes com CM-TTR corresponde a R\$ 49.310,10, conforme mostrado na Tabela 16. **É importante salientar que este preço é específico para o tratamento da CM-TTR.**

**Tabela 16.** Preço e custo do tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR com tafamidis meglumina, considerando o preço e custo de tratamento ofertado pelo demandante.

Medicamento	Preço por cápsula *	Custo diário /paciente **	Custo mensal/ paciente ***
<b>Tafamidis meglumina (cápsula 20mg)</b>	R\$ 547,89	R\$ 1.643,67	R\$ 49.310,10

\* Sem os impostos (ICMS e PIS/COFINS) e conforme mostrado na Tabela 14 e explicado acima

\*\* Considerando o preço correspondente a 3 cápsulas de 20mg por dia

\*\*\* Assumindo um mês com 30 dias

Sobre este preço proposto e custo de tratamento da CM-TTR, cabem os seguintes comentários:

- O preço unitário corresponde a uma diferença, a menor, de 10% sobre o PMVG 17% que seria praticado pelo MS, caso a compra fosse nacional (R\$ 547,89 *versus* R\$ 600,51);
- A prática do custo de tratamento mensal com base em 03 cápsulas diárias, a esse preço unitário, significa uma diferença, a menor, de 32% sobre o custo de tratamento mensal, por paciente, em relação ao PMVG 17% e posologia de 4 cápsulas diárias;
- Essa proposição resultará numa redução de, aproximadamente, R\$ 273 mil no custo de tratamento, por paciente, por ano.

A partir dos dados do estudo ATTR-ACT foi possível estimar o tempo médio de internação para pacientes tratados com tafamidis meglumina e placebo, bem como a incidência de internações para ambos os grupos (Tabela 17).

**Tabela 17.** Incidência e tempo médio de internação para pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR de acordo com comparador, considerando-se os dados do ensaio clínico ATTR-ACT. (79)

Causa da Hospitalização	Parâmetro	Tafamidis meglumina	Placebo
Causas cardiovasculares	Tempo médio de internação	8,5 dias	9,6 dias
	Probabilidade mensal	2,8%	5,7%

Assim, esses dados foram utilizados para calcular o custo total com as internações entre as duas estratégias de tratamento (tafamidis meglumina e sintomático), em todo o horizonte da análise. Os resultados estão mostrados na **Tabela 21**. Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis

meclumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) no horizonte de tempo toda a vida (*lifetime*), por paciente na perspectiva do SUS. Tabela 21.

Os custos do manejo dos eventos foram definidos com base em um microcusteio levando em consideração o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP. Os custos por evento podem ser observados na Tabela 18 e detalhados no Anexo 4.

**Tabela 18.** Resumo dos custos do manejo dos eventos adversos em pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR, definido por meio de microcusteio.

<b>Evento</b>	<b>Custo por evento</b>
<b>Diarreia</b>	R\$ 28,76
<b>Infecção do trato urinário</b>	R\$ 50,41

O custo de fim da vida foi estimado a partir do valor médio de R\$ 8.898,10 para o ano de 2018 do procedimento “03.03.13.002-4 – Atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares” obtidos a partir da produção registrada na Tabela do Sistema Informações em Saúde (TABNET) do SUS. Esse custo foi aplicado para todos os pacientes que morrem, ou seja, que transitam para o estado “morte” de acordo com a probabilidade definida previamente.

Os custos relacionados ao transplante de coração (procedimento de transplante, acompanhamento no 1º mês e acompanhamento nos meses subsequentes) foram definidos com base em um microcusteio que utilizou como padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e valores de reembolso da Tabela SIGTAP. A Tabela 19 apresenta os custos relacionados ao transplante de coração, sendo que o detalhamento está mostrado no Anexo 4.

**Tabela 19.** Custos relacionados ao transplante cardíaco no Sistema Único de Saúde.

<b>Descrição</b>	<b>Custo por evento</b>
<b>Transplante de coração</b>	R\$ 64.517,94
<b>Acompanhamento – 1º mês</b>	R\$ 2.161,83
<b>Acompanhamento – mês ≥ 2</b>	R\$ 2.161,83

Os custos relacionados ao acompanhamento de rotina foram definidos com base em microcusteio, tendo o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e custeado

por meio dos valores de reembolso da Tabela SIGTAP. Esses custos foram definidos por classe NYHA, independentemente do tratamento administrado ao paciente. A Tabela 20 apresenta os custos relacionados ao acompanhamento, sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 4.

**Tabela 20.** Custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à TTR.

Classe	Custo mensal
NYHA I	R\$ 26,13
NYHA II	R\$ 26,13
NYHA III	R\$ 78,40
NYHA IV	R\$ 78,40

NYHA: *New York Heart Association*.

### 5.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCUI (definida como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ) e por RCEI (definida como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ano de vida ganho) **Error! Reference source not found.**

**Tabela 21.** Resultado da análise de custo-efetividade do tafamidis meglumina no tratamento da cardiomiopatia amiloide associada à TTR (CM-TTR) no horizonte de tempo toda a vida (*lifetime*), por paciente na perspectiva do SUS.

	Tafamidis meglumina	Tratamento sintomático	Incremental
<b>Custo total</b>	R\$2.348.889,09	R\$12.478,73	R\$2.336.410,36
<b>Medicamentos</b>	R\$2.335.626,03	R\$0,00	R\$2.335.626,03
<b>Transplante</b>	R\$2,52	R\$1,34	R\$1,19
<b>Hospitalização</b>	R\$4.699,43	R\$3.677,59	R\$1.021,83
<b>Eventos adversos</b>	R\$14,18	R\$19,18	-R\$5,00
<b>Acompanhamento</b>	R\$2.957,11	R\$1.844,90	R\$1.112,22
<b>AVAQ</b>	4,60	2,10	2,51
<b>AVG</b>	6,18	3,10	3,07
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b>			<b>R\$ 931.918,37</b>
<b>RCEI (R\$ / AVG)</b>			<b>R\$ 760.018,87</b>

CV: cardiovascular; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ganho ajustado por qualidade, AVG: anos de vida ganho

Do ponto de vista econômico, tafamidis meglumina mostrou-se uma alternativa de tratamento com ganhos em AVAQ e AVG a partir de um investimento adicional. É importante contextualizar o processo de incorporação no âmbito das doenças raras onde, em geral, os

tratamentos apresentam custo elevado em um cenário onde não existe um tratamento adequado disponível, preenchendo, dessa forma, uma necessidade médica atualmente não atendida.

É importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que as mesmas devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Até por isso, as análises de sensibilidade são elementos importantes para a certificação da robustez dos modelos apresentados.

Neste caso específico, informa-se que uma limitação identificada no modelo aqui descrito é a utilização dos dados de eficácia para os pacientes que iniciam o modelo no estágio II porque, de acordo com o resultado do estudo clínico pivotal, esses dados foram agregados para pacientes nos estágios I e II. Como a variável que mais pode impactar o resultado do modelo é a *utility*, ela foi variada nas duas análises de sensibilidade abaixo descritas, ou seja, determinística e probabilística.

## **5.12 Análise de sensibilidade**

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. Para testar a robustez do modelo anteriormente apresentado, foram desenvolvidas análises de sensibilidade determinística e probabilística, como abaixo descritas.

### **5.12.1 Análise de sensibilidade determinística**

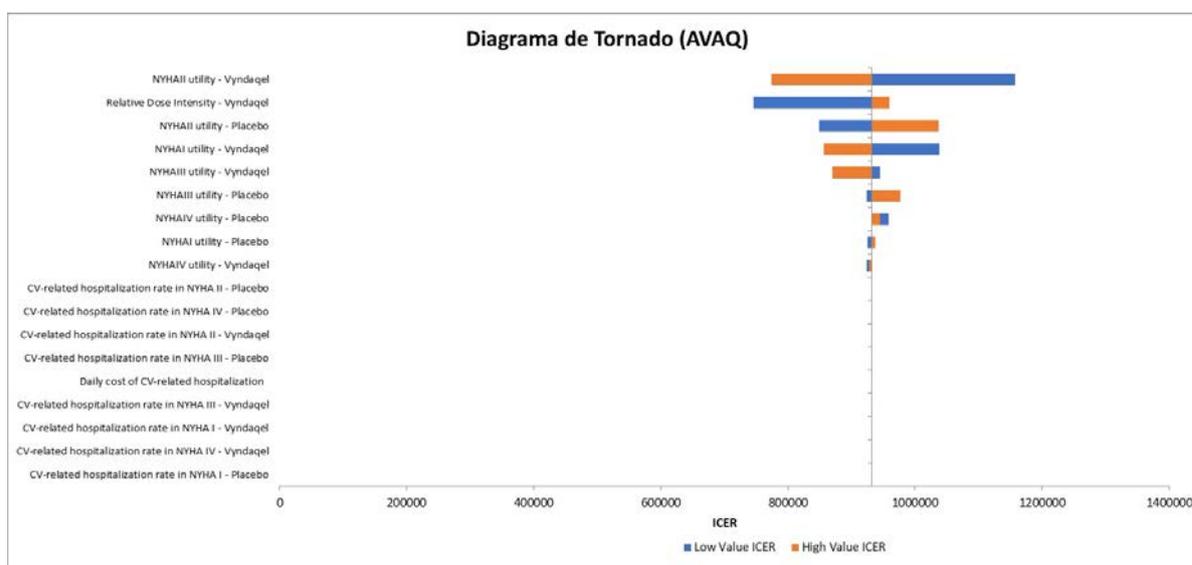
Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística e seus respectivos intervalos de variação estão apresentados na Tabela 22. O diagrama de tornado da Figura 15 apresenta os resultados da análise considerando o desfecho AVAQ.

Importante destacar que foi considerada uma variação de +/-20% para todas as variáveis incluídas na análise, exceto para os dados de *utility*. Neste caso específico, a *utility* foi variada de acordo com os dados obtidos de um estudo brasileiro, conduzido para avaliar a qualidade de vida em pacientes acima de 60 anos com insuficiência cardíaca. (104, 105)

**Tabela 22.** Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
<b>Custo da diária de hospitalização por causas cardiovasculares</b>	118,11	94,49	141,73
<b>Taxa de hospitalização CV – NYHA II - Placebo</b>	5,74%	4,59%	6,89%
<b>Taxa de hospitalização CV – NYHA III - Placebo</b>	5,74%	4,59%	6,89%
<b>Taxa de hospitalização CV – NYHA IV - Placebo</b>	5,74%	4,59%	6,89%
<b>Taxa de hospitalização CV – NYHA II – Tafamidis meglumina</b>	2,78%	2,22%	3,33%
<b>Taxa de hospitalização CV – NYHA III – Tafamidis meglumina</b>	2,78%	2,22%	3,33%
<b>Taxa de hospitalização CV – NYHA IV – Tafamidis meglumina</b>	2,78%	2,22%	3,33%
<b>Taxa de desconto – custos</b>	5,00%	4,00%	6,00%
<b>Taxa de desconto – efetividade</b>	5,00%	4,00%	6,00%
<b>Utility NYHA I</b>	0,810	0,648	0,972
<b>Utility NYHA II</b>	0,794	0,635	0,952
<b>Utility NYHA III</b>	0,729	0,583	0,874
<b>Utility NYHA IV</b>	0,682	0,546	0,818

CV: cardiovascular; NYHA: New York Heart Association.

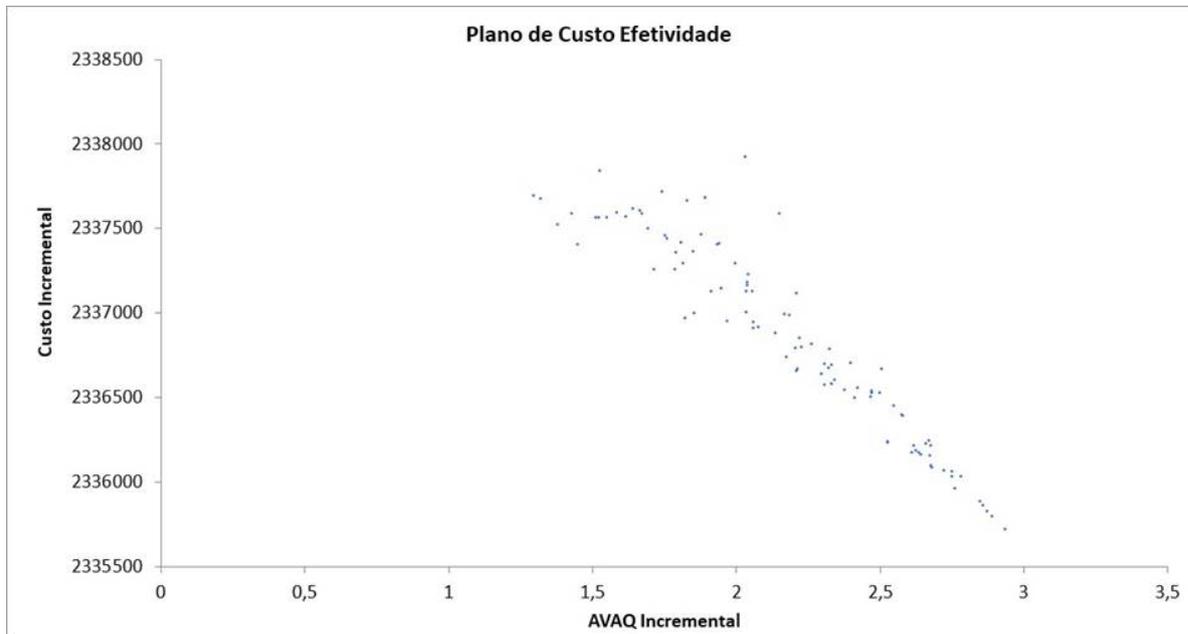


**Figura 15.** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustado por qualidade).

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da avaliação econômica foram os valores de *utility* de acordo com a classificação NYHA do paciente. No entanto, nenhum destes parâmetros foi capaz de alterar de maneira significativa os resultados da análise.

### 5.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

Para análise de sensibilidade probabilística foi atribuída a distribuição de probabilidade gama para custos e beta para os demais parâmetros, calculada com 1.000 iterações. Os resultados estão apresentados no plano de custo-efetividade incremental da Figura 16.



**Figura 16.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade).

De acordo com os resultados da análise de sensibilidade probabilística, 100% das iterações permaneceram no quadrante I (maior custo e maior efetividade). Os resultados mantiveram-se coerentes com aqueles encontrados no cenário base da análise.

## 6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados; porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise de impacto orçamentário, na perspectiva do Ministério da Saúde<sup>12</sup>, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do tafamidis meglumina no tratamento da CM-TTR nas classes NYHA II ou III em pessoas acima de 60 anos de idade e com as formas selvagem ou hereditária da doença.

### 6.12 População elegível

Não existem dados precisos sobre a prevalência da CM-TTR no mundo e nem no Brasil, conforme explicado na seção 1.4 “Epidemiologia”. Por isso, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina foi determinada pelo método epidemiológico, empregando-se dados da literatura a partir da estimativa populacional. Os critérios estão descritos abaixo:

- a) *Estimativa do número de pessoas acima de 60 anos com insuficiência cardíaca (IC):* A partir da estimativa da população acima de 60 anos para o período de cinco anos, de acordo com o IBGE, (106) projetou-se o número de pessoas com IC no Brasil, aplicando-se uma prevalência de 1,17% no ano 1. (107) Para o período restante de quatro anos, considerou-se um aumento de 2,12% na prevalência, ano a ano. (108) Sobre esta população, aplicou-se a taxa de 60% de diagnóstico dos pacientes no sistema de saúde brasileiro. Cumpre ressaltar que, dada a conhecida falta de informações precisas nesta área, decidiu-se usar os mesmos critérios adotados na análise da incorporação do medicamento sacubitril/valsartana, cuja análise crítica foi realizada por meio do relatório da CONITEC de agosto de 2019. (109) Os resultados desta projeção estão apresentados na Tabela 23.

---

<sup>12</sup> Considerando-se que o financiamento do tafamidis meglumina é de responsabilidade federal, visto que já está incorporado no SUS no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica com aquisição centralizada.

**Tabela 23.** Projeção do número de pacientes tratados no SUS com insuficiência cardíaca no período de 2020 a 2024.

Parâmetros <sup>a</sup>	2020	2021	2022	2023	2024
População > 60 anos	29.290.662	30.474.291	31.693.761	32.936.597	34.185.085
Prevalência IC (%)	1,17%	1,20%	1,22%	1,25%	1,28%
Pacientes com IC	343.984	365.471	388.154	411.927	436.605
<b>Pacientes diagnosticados com IC (60%)</b>	<b>206.390</b>	<b>219.283</b>	<b>232.892</b>	<b>247.156</b>	<b>261.963</b>

<sup>a</sup> Para estas variáveis, foram empregados os critérios descritos no item “a” acima. IC: Insuficiência cardíaca

b) Para definir o número total de pacientes com CM-TTR elegíveis ao tratamento dessa coorte, foram utilizadas as seguintes taxas: Percentual de pacientes com fator de ejeção preservada (43,10%), (110) seguido do percentual de pacientes que apresenta depósitos amiloides (13%), (111) e, finalmente, o percentual de pacientes em classe NYHA II (58,0%) e NYHA III (20,9). (112)

A partir desses dados, determinou-se a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no SUS, cujos dados estão apresentados na Tabela 24.

**Tabela 24.** Estimativa da população com cardiomiopatia mieloide associada à transtirretina elegível ao tratamento com tafamidis meglumina.

Parâmetros <sup>a</sup>	Percentual	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes com IC acima de 60 anos		206.390	219.283	232.892	247.156	261.963
Pacientes com IC e ICFEp	43,10%	88.954	94.511	100.377	106.524	112.906
Pacientes com IC-ATTR (111)	13%	11.564	12.286	13.049	13.848	14.678
<b>Pacientes em classe NYHA II e III (112)</b>	<b>78,9%</b>	<b>9.124</b>	<b>9.694</b>	<b>10.296</b>	<b>10.926</b>	<b>11.581</b>

<sup>a</sup> Para estas variáveis, foram empregados os critérios descritos no item “b” acima. ICFEp: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Além desses fatores, as seguintes variáveis foram aplicadas no resultado da Tabela 24 para definir, na prática do SUS, aqueles pacientes que serão tratados com tafamidis meglumina:

e) Por se tratar de uma doença grave para pacientes acima de 60 anos de idade, foi inserido no modelo de impacto orçamentário, um percentual de perda de seguimento por morte, considerando-se a mortalidade por todas as causas nesta população, a partir de estimativa nacional (25,7% nos indivíduos entre 60 e 75 anos de idade). (113)

- f) Foram considerados que, dos pacientes elegíveis, 24% seriam diagnosticados com a CM-TTR selvagem e 76% com a forma hereditária. (79)
- g) Considerando que para o diagnóstico da CM-TTR será necessária uma estrutura adequada, especialmente na atenção especializada (estruturação de centros de referência na doença, médicos devidamente treinados e com experiência nesta área) estima-se que, da população elegível, apenas parte será efetivamente diagnosticada no sistema de saúde, como acontece em outras áreas no campo das situações raras. E, dessas, estimou-se percentual de diagnóstico diferente para cada forma da doença, ou seja, selvagem e hereditária (ver Tabela 25). Segundo especialistas da área, no caso da forma hereditária, a taxa de diagnóstico é maior do que a forma selvagem porque a presença familiar da doença pode levar à investigação e ao diagnóstico.
- h) Considerando a experiência em outras áreas que envolvem medicamento de alto custo e doenças raras no SUS, estima-se um percentual de acesso ao tratamento com tafamidis meglumina, que varia de 40% (primeiro ano) a 80% (quinto ano) após a incorporação.
- i) Considerando as características da doença e por se tratar de medicamento de alto custo, 100% dos pacientes buscariam acesso ao medicamento no SUS.

Com base nesses dados, a população elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no SUS, no período de cinco anos, está estimada na Tabela 25.

**Tabela 25.** População elegível ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Pacientes em classe NYHA II e III (112)</b>	9.124	9.694	10.296	10.926	11.581
<b>Mortalidade &gt; 60 anos por todas as causas (113)</b>	6.779	7.203	7.650	8.118	8.605
<b>Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%)<sup>a</sup></b>	5%	10%	15%	20%	25%
<b>Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%)<sup>a</sup></b>	1%	3%	5%	10%	15%
<b>Pacientes elegíveis</b>	133	337	566	1.007	1.497
<b>Estimativa de acesso ao tratamento<sup>b</sup></b>	40%	50%	60%	70%	80%
<b>Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina</b>	53	169	340	705	1.198

<sup>a</sup> De acordo com o estudo clínico denominado ATTR-ACT, 24% dos pacientes tinham a forma hereditária da doença e 76% a forma selvagem; <sup>b</sup> Ver explicação no item “h”.

### 6.13 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foi considerado apenas o custo direto do tratamento da CM-TTR, cujos valores foram descritos na seção 5.10 “Dados de custo”.

Como informado no item 1.6 “Diagnóstico”, todas as tecnologias para o diagnóstico da CM-TTR estão incorporadas no SUS; portanto, os seus custos não foram incluídos no modelo. Da mesma forma, não foi incluída a economia de recursos pela redução da hospitalização com a intervenção.

### 6.14 Resultado

Considerando todos os pressupostos apresentados anteriormente, a Tabela abaixo mostra o impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina no SUS para tratamento dos pacientes acima de 60 anos e com a forma hereditária da CM-TTR.

**Tabela 26.** Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes com CM-TTR, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).

Ano	Nº de pacientes	Impacto orçamentário
2020	53	R\$ 31.449.136
2021	169	R\$ 99.729.522
2022	340	R\$ 200.974.902
2023	705	R\$ 416.959.943
2024	1.198	R\$ 708.732.893
<b>TOTAL</b>	<b>2.464</b>	<b>R\$ 1.457.846.398</b>

### 6.15 Considerações sobre o impacto orçamentário

O impacto orçamentário conduzido, sob a perspectiva do SUS, demonstrou um impacto econômico estimado de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado em cinco anos de aproximadamente R\$ 1,46 bilhão. Esse recurso orçamentário permitirá a ampliação do tratamento das amiloidoses por transtirretina, iniciado pelo Ministério da Saúde em 2019 por meio da implementação do PCDT para tratamento da PAF-TTR.

## 6.16 Análise de sensibilidade

No sentido de avaliar a robustez do modelo empregado e descrito anteriormente, foram realizados cenários alternativos de impacto orçamentário, alterando-se algumas variáveis utilizadas na análise inicial e seu impacto no resultado final. Sendo assim, foram realizadas análises alternativas da seguinte maneira:

- a) *Cenário alternativo 1*: Inclusão apenas dos pacientes na classe NYHA II, mantendo-se os demais critérios em relação ao cenário base.
- b) *Cenário alternativo 2*: Além da variação no cenário 1, variou-se em 20% as taxas de diagnóstico definidas previamente para as duas formas da doença (hereditária e selvagem) em relação ao cenário base.

### A. Cenário alternativo 1

A Tabela abaixo mostra a população elegível com a inclusão somente dos pacientes com classe NYHA II.

**Tabela 27.** População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, no período de cinco anos.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Pacientes em classe NYHA II (112)</b>	6.707	7.126	7.568	8.032	8.513
<b>Mortalidade &gt; 60 anos por todas as causas (113)</b>	4.983	5.295	5.623	5.968	6.325
<b>Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%)<sup>a</sup></b>	5%	10%	15%	20%	25%
<b>Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%)<sup>a</sup></b>	1%	3%	5%	10%	15%
<b>Pacientes elegíveis</b>	98	248	416	740	1.101
<b>Estimativa de acesso ao tratamento<sup>b</sup></b>	40%	50%	60%	70%	80%
<b>Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina</b>	<b>39</b>	<b>124</b>	<b>250</b>	<b>518</b>	<b>880</b>

<sup>a</sup> De acordo com o estudo clínico denominado ATTR-ACT, 24% dos pacientes tinham a forma hereditária da doença e 76% a forma selvagem; <sup>b</sup> Ver explicação no item “h”

Considerando todos os pressupostos apresentados anteriormente, a Tabela abaixo mostra o impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina no SUS para tratamento dos pacientes acima de 60 anos, apenas para a classe funcional NYHA II e com as formas hereditária e selvagem da CM-TTR.

**Tabela 28.** Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes classe NYHA II com CM-TTR, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$)

Ano	Nº de pacientes	Impacto orçamentário
2020	39	R\$ 23.118.503
2021	124	R\$ 73.311.943
2022	250	R\$ 147.738.205
2023	518	R\$ 306.510.478
2024	880	R\$ 520.995.029
<b>TOTAL</b>	<b>1.811</b>	<b>R\$1.071.674.158</b>

O impacto orçamentário resultante da variação da população elegível para apenas pacientes com classe funcional NYHA II é de R\$ 23 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,07 bilhão.

## B. Cenário alternativo 2

A Tabela 29 mostra a população elegível com a inclusão somente dos pacientes com classe NYHA II e um aumento de 20% na taxa de diagnóstico em relação cenário base.

**Tabela 29.** População elegível, considerando apenas pacientes classe NYHA II ao tratamento com tafamidis meglumina no âmbito do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos no período de cinco anos.

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Pacientes em classe NYHA II (112)</b>	6.707	7.126	7.568	8.032	8.513
<b>Mortalidade &gt; 60 anos por todas as causas (113)</b>	4.983	5.295	5.623	5.968	6.325
<b>Taxa de diagnóstico da forma hereditária (24%)<sup>a</sup></b>	6%	12%	18%	24%	30%
<b>Taxa de diagnóstico da forma selvagem (76%)<sup>a</sup></b>	1%	4%	6%	12%	18%
<b>Pacientes elegíveis</b>	117	297	499	888	1.321
<b>Estimativa de acesso ao tratamento<sup>b</sup></b>	40%	50%	60%	70%	80%
<b>Total de pacientes elegíveis ao tratamento com tafamidis meglumina</b>	<b>47</b>	<b>149</b>	<b>300</b>	<b>622</b>	<b>1.057</b>

<sup>a</sup> De acordo com o estudo clínico denominado ATTR-ACT, 24% dos pacientes tinham a forma hereditária da doença e 76% a forma selvagem; <sup>b</sup> Ver explicação no item “h”

Considerando todos os pressupostos apresentados anteriormente, a Tabela abaixo mostra o impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina no SUS para tratamento dos pacientes acima de 60 anos, apenas para a classe funcional NYHAII e com as formas hereditária e selvagem da CM-TTR, considerando um adicional de 20% na taxa de pacientes diagnosticados.

**Tabela 30.** Impacto orçamentário da incorporação do tafamidis meglumina para tratamento dos pacientes classe NYHA II com CM-TTR, na perspectiva do SUS, considerando variação de 20% na taxa de diagnósticos em um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$)

<b>Ano</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Impacto orçamentário (R\$)</b>
2020	47	R\$27.742.203
2021	149	R\$87.974.332
2022	300	R\$177.285.846
2023	622	R\$367.812.574
2024	1.057	R\$625.194.035
<b>TOTAL</b>	<b>2.173</b>	<b>R\$1.286.008.990</b>

Neste cenário, estima-se que o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 28 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 1,3 bilhão.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças raras têm se tornado um tema importante e desafiador para os gestores dos sistemas de saúde em todo o mundo. Isso se dá porque, de um lado, recomenda-se o emprego da medicina baseada em evidências (MBE) para a tomada de decisão em relação à incorporação de tecnologias, mas, por outro, por serem raras, invariavelmente, as evidências produzidas para esses agravos podem possuir limitações não encontradas para doenças mais prevalentes, por exemplo. Essa situação ocorre, pelos seguintes motivos, entre outros: a) devido à raridade do ponto de vista epidemiológico, geralmente se torna mais difícil o recrutamento de voluntários para a condução de estudos clínicos com amostras suficientes adequadas para a extrapolação dos resultados encontrados; b) o desenho de estudos clínicos se torna mais difícil pelo fato de que não se conhece completamente a história natural de muitas doenças raras; c) invariavelmente, as tecnologias disponíveis para tratamento das condições raras terão uma relação custo-efetividade menos favoráveis quando comparadas, por exemplo, com situações clínicas mais prevalentes, justamente pelas limitações da própria condição clínica (baixa prevalência e incidência) e pela necessidade de emprego de recurso financeiro elevado para o desenvolvimento de tais tecnologias.

Nesse aspecto, primeiramente o FDA (em 1983) e, posteriormente, a EMA (em 1999), passaram a utilizar o conceito de “medicamentos órfãos”, termo utilizado para descrever medicamentos potencialmente úteis do ponto de vista clínico, mas que não estavam disponíveis no mercado. Além disso, sua comercialização não é viável pela dificuldade de produção ou porque eram destinados ao tratamento de doenças raras. Essa classificação é dada a um determinado medicamento a partir do emprego de dois conceitos conjuntamente, ou seja, o epidemiológico (prevalência e incidência na população) e o econômico (presunção de baixa rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica do agravo). Como resultado, essa estratégia conceitual tem possibilitado o registro de inúmeros medicamentos importantes, principalmente, para formas raras de câncer, doenças genéticas, doenças raras, entre outras.

No Brasil, a definição empregada pela ANVISA para “medicamento órfão” diz que esses são medicamentos utilizados em “doenças raras, cuja dispensação atende a casos específicos”. Apesar deste conceito ser relativamente vago, o seu emprego pela agência regulatória brasileira também tem possibilitado o registro no País de diversos medicamentos importantes para o tratamento de agravos raros. Inclusive, em 2017, a ANVISA publicou a Resolução nº 205, de 28 de dezembro de 2017 com vistas a conceder registro especial de

medicamentos novos indicados para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. (114)

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é um processo que se inicia com a MBE, ou seja, com a busca e análise de evidências sobre a eficácia e segurança de determinada tecnologia, mas que considera, também, estudos econômicos e aspectos éticos e sociais para justificar a tomada de decisão sobre a sua incorporação em determinado programa ou sistema de saúde. Contudo, os modelos existentes de ATS foram construídos para doenças prevalentes, sendo que a sua aplicação direta nas decisões no campo das doenças raras pode apresentar limitações. Essa é uma das razões para, cada vez mais, o emprego do conceito de análise de multicritérios para a tomada de decisão complexa.

Nesse contexto, e considerando a importância das doenças raras para a sociedade brasileira, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2016 (14) com vistas a implementar uma política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras. Essa Política pode ser considerada um avanço no âmbito das políticas públicas em saúde porque tem permitido a discussão técnica sobre o processo de incorporação de tecnologias no âmbito desta área, a partir dos conceitos de ATS empregados em outras áreas, inclusive com resultados concretos em termos de incorporação, como o tafamidis meglumina para tratamento da PAF-TTR.

Assim, mesmo diante das particularidades inerentes ao contexto das doenças raras, nesse documento técnico foi apresentado o conjunto de evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do tafamidis meglumina no tratamento de pacientes adultos diagnosticados com CM-TTR. Após a análise de todas as evidências no sentido de responder a pergunta estruturada, foram incluídas três evidências principais, sendo um estudo de fase III, (79) um estudo de fase II (80) e uma análise *post-hoc* (81) do estudo fase II.

Comparado ao placebo, em ensaio clínico de fase III, (79) tafamidis meglumina foi superior na redução da mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares ao longo de 30 meses de acompanhamento ( $p < 0,001$ ; resultados avaliados por meio de combinação hierárquica de acordo com método Finkelstein-Schoenfeld, que aumenta a sensibilidade e poder de análises em coortes com pequeno tamanho amostral). Foram observados benefícios consistentes para mortalidade em análises de subgrupo pré-especificados (incluindo classe NYHA e genótipo *TTR*). Para hospitalizações por causas cardiovasculares, tafamidis meglumina reduziu o número de hospitalizações em pacientes com classe de risco para insuficiência cardíaca NYHA I ou II. (79)

Além disso, tafamidis meglumina reduziu, de forma significativa, o declínio da capacidade funcional (medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos;  $p < 0,001$  versus placebo) e da qualidade de vida (medida por meio do KCCQ-OS;  $p < 0,001$  versus placebo) no mês 30, com diferenças observadas logo no mês seis. (79) Destaca-se que para sobrevida, o efeito foi observado após 18 meses, destacando a importância do rápido início do tratamento desses pacientes. A avaliação da segurança indicou que a incidência de EAs foi semelhante entre tafamidis meglumina e placebo. Adicionalmente, a descontinuação por EAs emergentes ao tratamento foi menos comum com tafamidis meglumina. (79)

No estudo fase II, aberto e de braço único, tafamidis meglumina foi eficaz em estabilizar a TTR em pacientes com as formas selvagem e hereditária (mutação V122I) da CM-TTR. (80) Tafamidis meglumina foi bem tolerado, com perfil de segurança considerado de acordo com o esperado para a população estudada (pacientes idosos com uma significativa doença cardíaca). Adicionalmente, a ausência de variações clinicamente significativas em parâmetros bioquímicos e eletro ou ecocardiográficos podem indicar o potencial de tafamidis meglumina em retardar a progressão da doença cardíaca. (80)

Por fim, os dados do estudo de Maurer *et al.*, 2015 (80) foram comparados com os dados de pacientes do estudo TRACS (85) (sem tratamento medicamentoso, além dos cuidados padrão - grupo controle para esta análise) em uma análise *post-hoc*. (81) De acordo com os resultados, observou-se uma diferença significativa na sobrevida para pacientes tratados com tafamidis meglumina comparado a pacientes não tratados ( $p = 0,0004$ ) (análise em pacientes com CM-TTR em estágio inicial [NYHA I/II]). O mesmo foi observado para a comparação entre pacientes com genótipo selvagem ( $p = 0,0262$ ).

Com base nos achados, conclui-se que tafamidis meglumina é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com CM-TTR (forma selvagem e hereditária), sendo o primeiro tratamento a apresentar benefícios tanto na sobrevida, quanto na qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes.

Na parte econômica, foi apresentado o resultado da análise de custo-efetividade mostrando, como esperado, uma razão de custo incremental por AVG e por QALY elevada (RCEI por AVG = 760 mil; RCEI por AVAQ = R\$ 931mil e). Todavia, sabe-se que esse cenário é comum em doenças raras, o que não compromete a análise sobre incorporar ou não o medicamento em um sistema de saúde, dadas a necessidade de diferenciação nos critérios de análise desses tipos de agravos em relação a outros mais prevalentes, como discutido anteriormente.

No caso do impacto orçamentário, o investimento público deverá ser da ordem de R\$ 31,4 milhões no primeiro ano, chegando a aproximadamente R\$ 1,45 bilhão no acumulado dos cinco anos de incorporação. Em relação a este impacto, é importante apresentar algumas considerações:

1. Para o primeiro ano da incorporação, o impacto proposto representa 0,50% do orçamento do Ministério da Saúde do orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para 2020 (R\$ 6,234 bilhões) definido na Lei Orçamentária deste ano; (115)
2. O recurso orçamentário público a ser investido para viabilizar a ampliação de uso do tafamidis meglumina será importante para complementar as formas de tratamento das amiloidoses, visto que o PCDT federal inclui as cardiomiopatias como um dos quadros deste grupo de agravo, mas trata somente a polineuropatia associada à TTR (PAF-TTR).

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14:179-83.
2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology*. 2010;287-94.
3. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9:574-86.
4. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140:16-26.
5. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:583-96.
6. Kyle BRA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
7. National Organization fo Rare Disorders. Amyloidosis. Rare Disease Database. 2018. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/amyloidosis/>. Acesso em: 15 de outubro de 2019.
8. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:31.
9. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227-33.
10. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2872-91.
11. Witteles R, Bokhari S, Damy T, Elliott P, Falk R, Fine N, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *Heart Failure Vol 7, N 8*. 2019.
12. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52:347-61.
13. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7:398-408.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 22, de 2 de outubro de 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, (2018). Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_Polineuropatia\\_Amiloidotica\\_Familiar\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf). Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.

16. Laboratórios Pfizer Ltda. Vyndaqel® (tafamidis meglumina) [Bula]. 2020. Disponível em: [https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Vyndaqel\\_Profissional\\_de\\_Saude\\_15.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Vyndaqel_Profissional_de_Saude_15.pdf). Acesso em: 04 de fevereiro de 2020.
17. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis Summary Genetic counseling GeneReview Scope Suggestive Findings. 2018;1-28.
18. National Center for Biotechnology Information. TTR transthyretin Homo sapiens (human). 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7276> Acesso em: 15/Outubro/2019. .
19. Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 1998;5:288-300.
20. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin: a review from a structural perspective. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2001;58:1491-521.
21. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431-6.
22. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European Heart Journal*. 2013;34:520-8.
23. Guevara C, Barrientos N, Flores A, Idiáquez J. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I. *Rev Méd Chile*. 2003;131:1179-82.
24. Laboratórios Pfizer Ltda. Tafamidis meglumine - Advisory committee briefing materials. 2012.
25. Conceição I, Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35:116-8.
26. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012;19:65-7.
27. Park, GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*; 20, 2019.
28. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007;36:411-23.
29. Frederiksen T, Gotzsche H, Harboe N, Kiaer W, Mellempgaard K. Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. *The American journal of medicine*. 1962;33:328-48.
30. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Human Genetics*. 1996;98:236-8.
31. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *The New England journal of medicine*. 1997;336:466-73.
32. Nordlie M, Sletten K, Husby G, Ranløv PJ. A new prealbumin variant in familial amyloid cardiomyopathy of Danish origin. *Scandinavian journal of immunology*. 1988;27:119-22.
33. Ranløv I, Alves I, Ranløv P, Husby G, Costa P, Saraiva M. A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: Identification of a mutant trans-thyretin-methionine 111 variant in serum from patients and carriers. *Am J Med*. 1992;93:3-8.
34. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286–300.

35. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Current Cardiology Reports*. 2017;19:97.
36. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33:571-9.
37. Orphanet. ATTRV122I amyloidosis. 2009. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=85451](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=85451) Acesso em: 28/ago/2019 [
38. González-López E, López-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
39. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018 ;28(1):10-21.
40. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015; 20(2):117-24.
41. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The Amyloidogenic V122I Transthyretin Variant in Elderly Black Americans. *N Engl J Med* 2015;372(1):21–9.
42. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135(14):1357-1377.
43. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36(38):2585-94.
44. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–87.
45. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:531–2.
46. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis in the United States: The Transthyretin Amyloid Outcome Survey (THAOS). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:161-72.
47. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, Maurer MS, Planté-Bordeneuve V, Yu C-R, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *European Heart Journal*. 2019:[Epub ahead of print].
48. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2019;77:96-100.
49. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018;7:349–64.
50. Adebayo S, Olunuga T, Durodola A, Ogah O. Quality of life in heart failure: A review. *Nigerian Journal of Cardiology*. 2017;14:1.

51. Quarta CC, Lopez G, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *European Heart Journal*. 2017;38:1905–8.
52. Gillmore JM, Maurer MS, Falk RH, Merlin G, Damy I, Dispenzieri A, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
53. Hotta VT, Georgi MCP, Fernandes F, Abduch MCD, Falcão AMGM, Mady C, et al. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2020, São Paulo. V3, n. 66, p. 100-107.
54. Quagliato PC, Neto EM, Assef JE, Barretto RB, Correia E, Neto FS, et al. O Que Há de Novo na Amiloidose Cardíaca? *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2018;31(3):198-203.
55. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019 26(6):2065-2123.
56. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47:7-21.
57. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRGd, França Jr MC, Gondim FdAA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2018;76:609-21.
58. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy--neurological aspects. *Amyloid*. 2012;19:25-7.
59. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment HHS Public Access Introduction and Classification. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28:10-21.
60. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29:S14-S26.
61. Fábio F, Oliveira AM, Tiemi HV, Eduardo RC, Charles M. Deposit Diseases as Differential Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5).
62. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020; 21(5):36.
63. Castaño A, Drachman B, Judge D, Maurer M. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20:163-78.
64. Vollmar J, Schmid JC, Lotichius H, Barreiros AP, Azizi M, Emrich T, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in donors and recipients after domino liver transplantation—a prospective single-center cohort study. *Transplant International*. 2018;31:1207–15.
65. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *European Heart Journal*. 2019:1-10.
66. Coelho T, Maia LF, Da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-92.

67. Cruz MW, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurology and Therapy*. 2015;4:61-79.
68. Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy. In: Hilton-Jones D, Turner M, editors. *Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 82-5.
69. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology and Therapy*. 2016;5:1-25.
70. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming Ja, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109:9629-34.
71. Johnson SM, Connelly S, Fearn C, Powers ET, Kelly JW. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *Journal of molecular biology*. 2012;421:185-203.
72. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon BG. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurology and Therapy*. 2014;3:101-12.
73. Castano A, Narotsky D, Maurer MS. Emerging Therapies for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Could Herald a New Era for the Treatment of HFPEF. 2015 Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/13/08/35/emerging-therapies-for-transthyretin-cardiac-amyloidosis>. Acesso em: 22/ago/2019.
74. Denis A. Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. 2009. Brussels; Disponível em: [www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=1664](http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=1664). Acesso em: 24/Out/2019.
75. Friedmann LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. PSG Publishing Co. 1985;2nd ed.
76. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;61(3):355-60.
77. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2011;47(1):83-93.
78. Paneth N. *Epidemiology Courses*. 2005 [updated 2005; cited 2007]; Disponível em: <http://www.pitt.edu/~super1/courses/epi.htm>. Acesso em: 17/Out/2019. .
79. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:1007-16.
80. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8:519-26.
81. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, Schwartz JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2017;11:117954681773032.
82. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil. 2018. Disponível em: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb\\_2018.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2018.pdf) Acesso em: 06 de abril de 2020.

83. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
84. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
85. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *American Heart Journal*. 2012;164:222-8.e1.
86. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2012; 33: 176-82.
87. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, et al. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003815.
88. Pfizer Global Pharmaceuticals. U.S. FDA Approves Vyndaqel® And Vyndamax™ for use in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, a Rare and Fatal Disease. 2019. Disponível em: [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u\\_s\\_fda\\_approves\\_vyndaqel\\_and\\_vyndamax\\_for\\_use\\_in\\_patients\\_with\\_transthyretin\\_amyloid\\_cardiomyopathy\\_a\\_rare\\_and\\_fatal\\_disease](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_approves_vyndaqel_and_vyndamax_for_use_in_patients_with_transthyretin_amyloid_cardiomyopathy_a_rare_and_fatal_disease). Acesso em: 16/set/2019.
89. U.S. Food and Drug administration (FDA). FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated>. Acesso em: 16 de setembro de 2019.
90. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics: Vyndaqel (tafamidis). 2020. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_en.pdf). Acesso em: 15 de abril de 2020.
91. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results: Tafamidis Meglumine. 2019. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000231029.pdf>. Acesso em: 16 de setembro de 2019.
92. Therapeutic Goods Administration (TGA). Orphan drug designation prior to 1 July 2017. 2018 Disponível em: <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs> Acesso em: 16 de agosto de 2019. 2018.
93. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian prescription medicine decision summaries: Vyndamax and Vyndaqel. 2020. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/apm-summary/vyndamax-and-vyndaqel>. Acesso em: 06 de maio de 2020. .
94. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Tafamidis Meglumine (Vyndaqel). 2020. 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> Acesso em: 15 de abril de 2020.
95. Haute Autorité de Santé (HAS). 2018. Recommandation Relative A La Prise En Charge A Titre Derogatoire Du Tafamidis Dans Le Cadre D'Une Recommandation Temporaire D'utilisation. Disponível em: <https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019->

- [01/cteval421\\_reco\\_rtu\\_annexe\\_vyndagel\\_cd\\_2018\\_12\\_19\\_v1.pdf](#). Acesso em: 28 de outubro de 2019.
96. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tafamidis for treating transthyretin amyloid cardiomyopathy. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10451> Acesso em: 21 de julho de 2020. .
  97. Ministério da Saúde (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. 2018:43.
  98. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diagnóstico e Tratamento das Amiloidoses Hereditárias associadas à Transtirretina. 2018:28.
  99. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 14/Ago/19. 2014:132.
  100. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34:1244-54.
  101. Latimer N. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. NICE DSU Technical Support Document No 14. 2013.
  102. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes: dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. 2011 a 2018. <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>. Acesso em: 16 de setembro de 2019.
  103. Long EF, Swain GW, Mangi AA. Comparative survival and cost-effectiveness of advanced therapies for end-stage heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7:470-8.
  104. Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement. *Sao Paulo Med J* 2010; 128(4):192-6.
  105. Saccomann IC, Cintra FA, Gallani MC. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure—Brazilian version—in the elderly. *Qual Life Res* 2007; 16:997–1005.
  106. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Projecao\\_da\\_Populacao/Projecao\\_da\\_Populacao\\_2013/projecoes\\_2\\_013\\_populacao\\_xls.zip](ftp://ftp.ibge.gov.br/Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/projecoes_2_013_populacao_xls.zip). Acesso em 09 de Janeiro de 2020.
  107. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Pereira SB, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol PPO-0*. .
  108. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AM, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. 137 (12); e67–e492.
  109. Ministério da Saúde (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Sacubitril/valsartana para o tratamento de

- pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019. p75.
110. Villacorta H, Saenz-Tello BF, Santos EB, Steffen R, Wiefels C, Lima LC, et al. Renal dysfunction and anemia in patients with heart failure with reduced versus normal ejection fraction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010. 94(3):357-63, 378-84.
  111. Mirzoyev SA, Edwards WD, Mohammed SF, Donovan JL, Roger VLR, Grogan DR, et al. Cardiac Amyloid Deposition is Common in Elderly Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018.
  112. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American heart journal*. 2006;151(2):444-50.
  113. Cabrera MAS, de Andrade SM, Wajngarten M. Causas de mortalidade em idosos: Estudo de seguimento de nove anos. *Geriatrics & Gerontologia*. 2007; 1(1): 14-20.
  114. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 205, de 28 de dezembro de 2017: Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.
  115. Brasil. Presidência da República. Lei nº 13.978 de 17 de janeiro de 2020. Estima a receita e fixa a despesa para o exercício financeiro de 2020. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/Lei/Anexo/ANL13978vol2.pdf](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/Lei/Anexo/ANL13978vol2.pdf). Acesso em: 31 de janeiro de 2020.
  116. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):94-8.
  117. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6:1011-20.
  118. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac Findings and Events Observed in an Open-Label Clinical Trial of Tafamidis in Patients with non-Val30Met and non-Val122Ile Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8:117-27.
  119. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*. 2016;263:916-24.
  120. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated with Improved Survival in Patients with TTR Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11:1-9.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
MEDLINE, via PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

## ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

A Tabela 31 mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho, por meio do sistema GRADE. (84)

**Tabela 31.** Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.

Nº de estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tafamidis meglumina	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
<b>Desfecho primário combinado (mortalidade por ou frequência de hospitalizações cardiovasculares - Método de Finkelstein-Schoenfeld)</b>											
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	264	177	<b>Razão de vitória 1,70</b> (1,26 para 2,29)		--	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Mortalidade por todas as causas</b>											
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	264	177	<b>HR 0,70</b> (0,51 para 0,95)	--	--	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Hospitalizações por causas cardiovasculares</b>											
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	138/254 (54,3%)	107/177 (60,5%)	<b>RR 0,68</b> (0,56 para 0,81)	<b>193 menos por 1.000</b> (de 266 menos para 115 menos)	--	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Capacidade funcional (variação no TC6<sup>1</sup>)</b>											
1 ECR	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Não grave	Não grave <sup>c</sup>	Nenhum	155	70	--	<b>DM 75,68 m mais alto</b> (58,57 mais alto para 94,79 mais alto)	--	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Qualidade de vida (variação no escore KCCQ-OS)</b>											
1 ECR	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	170	84	-	<b>DM 13,65 pontos mais alto</b> (9,48 mais alto para 17,82 mais alto)	--	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Tempo até primeira hospitalização por causas cardiovasculares (post-hoc)</b>											
1 ECR	Não grave <sup>d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>e</sup>	Nenhum	264 participantes	177 participantes	<b>HR 0,80</b> (0,62 para 1,03)	--	--	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Incidência de quaisquer EA</b>											
1 ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	260/264 (98,5%)	175/177 (98,9%)	<b>RR 1,00</b> (0,97 para 1,02)	<b>0 menos por 1.000</b> (de 30 menos para 20 mais)	--	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Incidência de EA graves</b>											

<b>1 ECR</b>	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>e</sup>	Nenhum	199/264 (75,4%)	140/177 (79,1%)	<b>RR</b> (0,86 para 1,06)	<b>0,95</b>	<b>40 menos por 1.000</b> (de 111 menos para 47 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Incidência de EA severos</b>											
<b>1 ECR</b>	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>e</sup>	Nenhum	164/264 (62,1%)	114/177 (64,4%)	<b>RR</b> (0,83 para 1,11)	<b>0,96</b>	<b>26 menos por 1.000</b> (de 109 menos para 71 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Interrupção do tratamento devido a EA</b>											
<b>1 ECR</b>	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>e</sup>	Nenhum	56/264 (21,2%)	51/177 (28,8%)	<b>RR</b> (0,53 para 1,02)	<b>0,74</b>	<b>75 menos por 1.000</b> (de 135 menos para 6 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA

DM: diferença entre médias; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

**Explicações:**

- IC95% amplo. Benefício varia de uma redução de risco de morte de apenas 5% até 49%.
- Alto risco de viés por atrito (proporção de perdas diferente entre os grupos).
- Limite inferior do IC95% demonstra benefício superior à diferença mínima clinicamente importante para o desfecho (~36m) (Täger *et al.*, 2014). (116)
- Desfecho não previsto em protocolo, entretanto, não foi rebaixada a qualidade da evidência por viés de relato seletivo de desfechos pois sua apresentação leva em consideração desfechos publicados em outros estudos para a mesma condição de saúde.
- Intervalo de confiança de 95% cruza o 1, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo.

### ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 32.

**Tabela 32.** Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
1. <b>Ruberg <i>et al.</i></b>	2012	(85)	Intervenção não está de acordo com a PICO: não utiliza tafamidis meglumina.
2. <b>Merlini <i>et al.</i></b>	2013	(117)	População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.
3. <b>Damy <i>et al.</i></b>	2015	(118)	População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.
4. <b>Cortese <i>et al.</i></b>	2016	(119)	População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.
5. <b>Rosenblum <i>et al.</i></b>	2018	(120)	População não está de acordo com a PICO: inclui pacientes com PAF-TTR.

## ANEXO 4. MICROCUSTEIO

### A. Custo médio da hospitalização por causas cardiovasculares

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações por causas CV	100%	1	R\$ 1.573,92	R\$ 1.573,92	Tabnet, 2019	03.03.06.021-2
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 1.573,92</b>		

### B. Microcusteio para os eventos adversos

Diarreia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 04/2020	03.01.01.007-2
Loperamida 12 mg/dia	100%	14	R\$ 0,63	R\$ 8,76	BPS, 04/2020	BR0273264
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 28,76</b>		

Infecção do trato urinário	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 04/2020	03.01.01.007-2
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 04/2020	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	2	R\$ 5,62	R\$ 11,24	SIGTAP 04/2020	02.02.08.008-0
Levofloxacina 500 mg	100%	3	R\$ 0,59	R\$ 1,77	BPS, 04/2020	BR0305270
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 50,41</b>		

### C. Custo médio do transplante de coração

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Avaliação de possível doador	100%	1	R\$ 215.00	R\$ 215.00	SIGTAP 04/2020	05.06.01.005-8
Provas cruzadas em doador falecido	100%	1	R\$ 300.00	R\$ 300.00	SIGTAP 04/2020	05.01.04.006-4
Acompanhamento de paciente no pré transplante	100%	1	R\$ 135.00	R\$ 135.00	SIGTAP 04/2020	05.06.01.004-0
Exames para inclusão de paciente em lista de espera	100%	1	R\$ 2,468.83	R\$ 2,468.83	SIGTAP 04/2020	05.01.07.004-4
Exames de pacientes em lista de espera	100%	1	R\$ 340.20	R\$ 340.20	SIGTAP 04/2020	05.01.05.004-3
Coordenação de sala cirúrgica para retirada de órgãos	100%	1	R\$ 400.00	R\$ 400.00	SIGTAP 04/2020	05.03.04.001-0
Deslocamento de equipe para captação	100%	1	R\$ 450.00	R\$ 450.00	SIGTAP 04/2020	05.03.04.003-7
Entrevista familiar para doação (morte encefálica)	100%	1	R\$ 420.00	R\$ 420.00	SIGTAP 04/2020	05.03.04.005-3
Retirada de coração para transplante	100%	1	R\$ 1,170.00	R\$ 1,170.00	SIGTAP 04/2020	05.03.03.002-3
Transplante de coração	100%	1	R\$ 57,568.91	R\$ 57,568.91	Tabnet, 2019	05.05.02.004-1
Líquido de preservação de coração para transporte	100%	3	R\$ 350.00	R\$ 1,050.00	SIGTAP 04/2020	07.02.12.001-4
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 64,517.94</b>		

#### D. Custo médio de acompanhamento pós transplante: mês 1 e meses subsequentes

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente no pós transplante	100%	1	R\$ 135,00	R\$ 135,00	SIGTAP 04/2020	05.06.01.002-3
Prednisona	100%	30	R\$ 0,21	R\$ 6,26	BPS, 04/2020	BR0267741
Tacrolimo	100%	30	R\$ 14,54	R\$ 436,06	BPS, 04/2020	BR0268097
Micofenolato sódico	100%	30	R\$ 6,54	R\$ 196,06	BPS, 04/2020	BR0448577
Dosagem de tacrolimo	100%	4	R\$ 52,33	R\$ 209,32	SIGTAP, 07/2017	05.01.08.005-8
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 04/2020	02.02.02.038-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.046-5
CPK	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.020-1
Colesterol total	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2020	02.02.01.029-5
HDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.027-9
LDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.028-7
Triglicerideos	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 04/2020	02.02.01.067-8
Ácido Úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2020	02.02.01.012-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 04/2020	02.02.01.047-3
Hemoglobina glicada	100%	2	R\$ 7,86	R\$ 15,72	SIGTAP 04/2020	02.02.01.050-3
TSH	100%	2	R\$ 8,96	R\$ 17,92	SIGTAP 04/2020	02.02.06.025-0
T4 livre	100%	2	R\$ 11,60	R\$ 23,20	SIGTAP 04/2020	02.02.06.038-1
Proteina C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 04/2020	02.02.03.020-2
Sódio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 04/2020	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 04/2020	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 04/2020	02.02.01.056-2
Ureia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 04/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 04/2020	02.02.01.031-7
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 04/2020	02.02.05.001-7
Antigemia para citomegalovirus	100%	1	R\$ 11,00	R\$ 11,00	SIGTAP 04/2020	02.02.03.074-1
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 04/2020	02.05.01.003-2
Biópsia endomiocárdica	100%	1	R\$ 948,95	R\$ 948,95	SIGTAP 04/2020	02.01.01.014-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 2.161,83</b>		

**E. Custo mensal de acompanhamento do paciente com doença cardiovascular (exclui transplante, implante de marcapasso e hospitalizações) - por classe NYHA I-IV (se possível)**

NYHA I-II	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica com neurologista	100%	0,17	R\$ 10,00	R\$ 1,67	SIGTAP 04/2020	03.01.01.007-2
Consulta médica com cardiologista	100%	0,17	R\$ 10,00	R\$ 1,67	SIGTAP 04/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	0,17	R\$ 4,11	R\$ 0,69	SIGTAP 04/2020	02.02.02.038-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 04/2020	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 04/2020	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 04/2020	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,59	SIGTAP 04/2020	02.02.01.046-5
CPK	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 04/2020	02.02.01.020-1
Colesterol total	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.029-5
HDL	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,59	SIGTAP 04/2020	02.02.01.027-9
LDL	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,59	SIGTAP 04/2020	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	0,17	R\$ 3,51	R\$ 0,59	SIGTAP 04/2020	02.02.01.067-8
Ácido Úrico	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.012-0
Glicose	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.047-3
Hemoglobina glicada	100%	0,17	R\$ 7,86	R\$ 1,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.050-3
Troponina	100%	0,17	R\$ 9,00	R\$ 1,50	SIGTAP 04/2020	02.02.03.120-9
Sódio	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	0,17	R\$ 2,01	R\$ 0,34	SIGTAP 04/2020	02.02.01.056-2
Ureia	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	0,17	R\$ 1,85	R\$ 0,31	SIGTAP 04/2020	02.02.01.031-7
EAS	100%	0,17	R\$ 3,70	R\$ 0,62	SIGTAP 04/2020	02.02.05.001-7
Eletrcardiograma	100%	0,17	R\$ 5,15	R\$ 0,86	SIGTAP 04/2020	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	0,17	R\$ 39,94	R\$ 6,66	SIGTAP 04/2020	02.05.01.003-2
Holter	100%	0,17	R\$ 30,00	R\$ 5,00	SIGTAP 04/2020	02.11.02.004-4
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 26,13</b>		

<b>NYHA III-IV</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta médica com neurologista	100%	0,5	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 04/2020	03.01.01.007-2
Consulta médica com cardiologista	100%	0,5	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 04/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	0,5	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 04/2020	02.02.02.038-0
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 04/2020	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 04/2020	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 04/2020	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 04/2020	02.02.01.046-5
CPK	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 04/2020	02.02.01.020-1
Colesterol total	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.029-5
HDL	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 04/2020	02.02.01.027-9
LDL	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 04/2020	02.02.01.028-7
Triglicerideos	100%	0,5	R\$ 3,51	R\$ 1,76	SIGTAP 04/2020	02.02.01.067-8
Ácido Úrico	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.012-0
Glicose	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.047-3
Hemoglobina glicada	100%	0,5	R\$ 7,86	R\$ 3,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.050-3
Troponina	100%	0,5	R\$ 9,00	R\$ 4,50	SIGTAP 04/2020	02.02.03.120-9
Sódio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	0,5	R\$ 2,01	R\$ 1,01	SIGTAP 04/2020	02.02.01.056-2
Ureia	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 04/2020	02.02.01.031-7
EAS	100%	0,5	R\$ 3,70	R\$ 1,85	SIGTAP 04/2020	02.02.05.001-7
Eletrocardiograma	100%	0,5	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP 04/2020	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	0,5	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 04/2020	02.05.01.003-2
Holter	100%	0,5	R\$ 30,00	R\$ 15,00	SIGTAP 04/2020	02.11.02.004-4
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 78,40</b>		

**F. Custo de fim da vida**

	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Atendimento a pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares	100%	1	R\$ 8.186,01	R\$ 8.186,01	Tabnet, 2019	03.03.13.002-4
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 8.186,01</b>	<b>R\$ 8.186,01</b>		