

Tafamidis per al tractament de l'amiloïdosi cardíaca per transtiretina

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

04 d'octubre de 2023

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ignacio Aznar, Beatriu Bayés, Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Juan José Chillarón, Judit Cirera, Dani Ferrández, Núria Gutiérrez, M. Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrideojos, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano, Joan-Anton Vallés, José Maria Verdú i Roser Vives.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antonio Sánchez (especialista en cardiologia), Ricard Comet (especialista en medicina interna) i Gabriel López (especialista en medicina interna, membre del CAMH)
- Experts clínics externs: Carles Falces (Servei de Cardiologia. Hospital Clínic, Barcelona)
- Gerència del Medicament del CatSalut: Pere Agustín, Roser Vives i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Tafamidis per al tractament de l'amiloidosi cardíaca per transtiretina. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.**

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL:<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex.....	3
1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció	6
3.2. Indicacions i data d'autorització	7
3.3. Posologia i forma d'administració	7
3.4. Utilització en poblacions especials	7
3.5. Dades farmacocinètiques	7
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assaigs clínics	8
5.1.1. Característiques dels estudis.....	8
5.1.2. Variables utilitzades als assaigs	9
5.1.3. Característiques dels pacients inclosos a l'estudi principal	9
5.1.4. Resultats dels ACA.....	11
6. Avaluació de la seguretat.....	13
6.1. Esdeveniments adversos (EA).....	13
6.1.1. EA més freqüents	14
6.1.2. EA d'especial interès	15
6.1.3. Esdeveniments adversos en poblacions especials.....	15
6.1.4. Esdeveniments adversos greus.....	16
6.1.5. Morts	16
6.1.6. Discontinuacions per esdeveniments adversos.....	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	17
6.3. Pla de gestió de riscos.....	18
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	18
8. Àrea econòmica	20
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	20
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	23
Bibliografia.....	25

1. Punts clau

- Tafamidis és un estabilitzador de la transtiretina (TTR) autoritzat com a medicament orfe per al tractament de l'amiloidosi transtiretina hereditària (hATTR) o nativa (wtATTR) en pacients adults amb miocardiopatia. És l'únic medicament autoritzat per al tractament específic de la miocardiopatia per amiloïdosi transtiretina (ATTR-CM).
- L'evidència disponible de tafamidis prové d'un sol assaig clínic pivot aleatoritzat (2:1:2) fase III amb cegament doble comparat amb placebo en el qual es va avaluar l'eficàcia i seguretat de les dosis de 20 mg i 80 mg de tafamidis meglumina. La variable primària de l'estudi va ser l'anàlisi combinada jeràrquica de la mortalitat per qualsevol causa i la freqüència d'hospitalitzacions per causa cardiovascular fins al mes 30 d'estudi. Les variables secundàries clau van ser els canvis en el test de la marxa dels 6 minuts (6MWT) i els resultats informats pels pacients amb el qüestionari de qualitat de vida i estat de salut Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS).
- Es van incloure 441 pacients adults amb ATTR-CM, els quals van ser, en la seva majoria, homes (90%), de raça blanca (81%), amb wtATTR (76%), amb classe funcional NYHA II (60%) i amb una mitjana d'edat aproximada de 74 anys [rang 46-89]. Els pacients NYHA classe IV no van ser inclosos a l'estudi, així com tampoc els pacients amb taxa de filtració glomerular < 25 mL/min/1,73m² ni amb insuficiència hepàtica greu.
- Per a la variable primària d'eficàcia, les dues dosis agrupades de tafamidis van demostrar millores estadísticament significatives respecte placebo en l'anàlisi jerarquizada de la mortalitat per qualsevol causa i hospitalitzacions per causes cardiovasculars (p = 0,0006) als 30 mesos. Respecte placebo, la reducció relativa del risc de mort per qualsevol causa va ser del 30,2%, i per a la freqüència hospitalitzacions per causa cardiovascular va ser del 32,4%. Tafamidis també va demostrar una millora en les variables secundàries clau, amb un alentiment de la progressió de la malaltia avaluada mitjançant el 6MWT (canvi al mes 30 respecte del valor basal de -54,9 metres amb tafamidis versus -130,6 metres amb placebo), i el KCCQ-OS (canvi al mes 30 respecte del valor basal de -7,2 punts amb tafamidis versus -20,8 punts amb placebo).
- Tafamidis va mostrar un perfil de seguretat comparable a placebo, i la majoria dels esdeveniments adversos van ser de gravetat lleu o moderada.
- En l'anàlisi de subgrups es van identificar incerteses en relació al benefici de tafamidis en pacients amb classe funcional NYHA III. Les dades provinents de la fase d'extensió han demostrat una reducció estadísticament significativa de mortalitat per qualsevol causa en aquest subgrup respecte placebo, tot i que encara resten incerteses relacionades amb la freqüència mitjana d'hospitalitzacions i en la qualitat de vida.
- Manquen dades d'eficàcia i seguretat en pacients que han rebut un trasplantament hepàtic previ i en pacients amb cardiopatia avançada (NYHA IV).
- La dosi autoritzada de tafamidis per a la indicació del tractament d'adults amb ATTR-CM és de 61 mg (formulació de tafamidis àcid lliure), la qual ha demostrat ser bioequivalent a la dosi de tafamidis meglumina 80 mg.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'amiloïdosi per transtiretina (ATTR) és una malaltia minoritària, progressiva i mortal causada pels dipòsits extracel·lulars de fibres d'amiloide compostes de transtiretina (TTR) en diversos òrgans¹. En condicions normals, la TTR és una proteïna que actua com a transportador de la tiroxina i de la vitamina A o retinol i se sintetitza de forma majoritària al fetge (95%). La TTR circula en forma de tetràmer, però certes mutacions provoquen la seva desestabilització i la formació de monòmers que es pleguen de manera anormal i s'acumulen als diferents òrgans i teixits (principalment, en el sistema nerviós perifèric i el cor), on causen una disfunció progressiva.^{2,3}

L'ATTR pot ser hereditària quan s'acumula la TTR mutada (ATTR hereditària o variant, hATTR), o bé sistèmica senil quan s'acumula la TTR normal o salvatge (ATTR nativa o *wild type*, wtATTR).⁴ L'hATTR es transmet de forma autosòmica dominant i, fins al moment, s'han identificat més de 130 mutacions del gen que condueixen a l'afectació del sistema nerviós perifèric (polineuropatia progressiva per ATTR, ATTR-PN) i del teixit cardíac (disfunció cardíaca), principalment.⁴

La prevalença estimada de la hATTR a Europa és de 0,1/10.000 habitants, tenint en compte tots els fenotips de la malaltia, mentre que la prevalença de la wtATTR és d'aproximadament 3/10.000 habitants.⁵

L'amiloïdosi cardíaca per transtiretina (ATTR-CM), ja sigui hereditària (hATTR-CM) o nativa (wtATTR-CM), es produeix per l'acumulació de fibres d'amiloide TTR en el teixit miocàrdic, causant una disfunció diastòlica que progressa a una miocardiopatia restrictiva i insuficiència cardíaca i, finalment, la mort. És una malaltia altament heterogènia que afecta majoritàriament a pacients barons i caucàsics,^{1,6,7} i es diagnostica, típicament, a partir dels 40-50 anys en el cas de la forma hereditària, i a partir dels 70 anys en el cas de la forma nativa.^{6,7} La distinció entre la forma hereditària i la nativa és crítica per les seves diferències fenotípiques i clíniques, el pronòstic i la implicació en el cribratge familiar. La mediana de supervivència és de 26 mesos des del diagnòstic per a les formes hereditàries i de 43 mesos per a la forma nativa.^{8,9}

L'ATTR-CM és una malaltia infradiagnosticada que requereix d'un alt grau de sospita clínica donada l'absència de símptomes específics de la malaltia i la presència de comorbiditats, i se sol abordar mitjançant proves realitzades com a part de l'avaluació rutinària de la insuficiència cardíaca, incloent l'electrocardiografia, l'ecocardiograma i els biomarcadors cardíacs. Per al diagnòstic de certesa cal descartar l'amiloïdosi per altres causes, com per cadenes lleugeres i la confirmació mitjançant la gammagrafia amb bifosfonats marcats amb tecneci-99. En cas de no poder excloure el diagnòstic d'amiloïdosi per cadenes lleugeres, cal confirmar el diagnòstic d'ATTR-CM mitjançant la detecció de dipòsits d'amiloide per TTR en una biòpsia de teixit cardíac o extracardíac. En tots els casos, es recomana el genotipat del gen TTR per diferenciar la variant hereditària de la nativa.^{10,11}

2.2. Tractament de la malaltia

Tafamidis (Vyndaqel®) és el primer medicament indicat per al tractament de l'ATTR-CM en adults amb la forma hereditària o nativa de la malaltia. Aquest fàrmac va ser autoritzat l'any 2011 per al tractament de l'amiloidosi transtiretina en pacients adults amb polineuropatia simptomàtica en estadi 1.¹² Amb la indicació de polineuropatia també estan comercialitzats inotersèn i patisiran.^{13,14}

Tafamidis és un medicament orfe. Fins l'autorització de tafamidis per a la indicació del tractament de l'ATTR-CM no hi havia un tractament específic per aquesta malaltia i l'abordatge es basava en el tractament simptomàtic de la insuficiència cardíaca, principalment amb diürètics, i el control de les possibles alteracions de la conducció i arrítmies, principalment amb tractament anticoagulant i amb amiodarona. Els inhibidors del sistema renina-angiotensina (iSRA) i beta-blocadors poden usar-se amb precaució per al maneig de la insuficiència cardíaca, mentre que els antagonistes del calci no dihidropiridinics (com verapamil i diltiazem) estan contraindicats en pacients amb ATTR-CM degut a la seva unió a les fibres d'amiloides i l'augment de la seva toxicitat. Més recentment, dapagliflozina i empagliflozina s'han aprovat per al tractament de la insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció preservada. Tanmateix, en els estudis es van excloure els pacients amb miocardiopatia per amiloïdosi i per tant no se'n recomana el seu ús. Llevat aquests medicaments i la col·locació d'un marcapassos en cas d'arrítmies cardíques, l'única opció disponible per al tractament específic de l'ATTR-CM és el trasplantament cardíac i/o hepàtic, tot i que aquest procediment no és una opció en la majoria de pacients amb ATTR-CM, donada la seva avançada edat al diagnòstic, així com la presència de comorbiditats que poden incrementar la morbiditat i mortalitat associada al trasplantament.^{1,15}

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de tafamidis

Laboratori	Pfizer Europe MA EEIG
Presentacions	Vyndaqel 61 mg càpsules toves; envàs de 30 càp.*
Excipients de declaració obligatòria	Sorbitol, manitol, alcohol etílic, propilenglicol,
Codi ATC	N07XX08
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01/06/2023
Condicions de dispensació	Amb recepta mèdica. Ús hospitalari.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹⁶ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

* existeix la presentació de 20 mg per a la indicació de polineuropatia, comercialitzada al 2013.

3.1. Mecanisme d'acció

Tafamidis és un estabilitzador selectiu de la TTR. S'uneix a la TTR en els llocs d'unió de la tiroxina, estabilitza el tetràmer i limita la seva dissociació en monòmers. Com a conseqüència, tafamidis interromp la cascada amiloide i la formació de fibres, aturant la progressió de la malaltia.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (17/02/2020)¹⁶: indicat per al tractament de l'amiloidosi transtiretina nativa o hereditària en pacients adults amb miocardiopatia (ATTR-CM).

FDA (03.05.2019)¹⁷: indicat per al tractament de la cardiomiopatia mediada per amiloidosi transtiretina hereditària o de tipus nativa en adults per reduir la mortalitat i l'hospitalització per motius cardiovasculars.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada de tafamidis per a la indicació d'ATTR-CM és de 61 mg per via oral un cop al dia. Aquesta dosi és bioequivalent a 80 mg de tafamidis meglumina (4 x 20 mg).

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials¹⁶

Pacients d'edat avançada	No és necessari ajustar la dosi en pacients ≥ 65 anys.
Pediatria	Tafamidis no està indicat per al tractament de la població pediàtrica.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Es disposa de dades limitades en pacients amb insuficiència renal greu.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No es disposa de dades sobre l'ús de tafamidis en pacients amb insuficiència hepàtica greu i es recomana precaució en el seu ús en aquest grup de pacients.
Embaràs i lactància	No es disposa de dades sobre l'ús de tafamidis en dones embarassades. Estudis en animals han demostrat toxicitat durant el desenvolupament i excreció en llet materna, de manera que no es recomana utilitzar tafamidis durant l'embaràs o durant la lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració oral en dejú, les concentracions màximes s'assoleixen al cap de 4 hores. La presa concomitant d'un àpat amb alt contingut en greixos i calories va a alterar la velocitat d'absorció però no la magnitud. S'uneix en gran mesura a les proteïnes plasmàtiques (> 99%), majoritàriament a la TTR, i el volum de distribució aparent en estat d'equilibri és de 18,5 litres. Les dades preclíniques suggereixen que tafamidis es metabolitza per glucuronidació i s'elimina majoritàriament per via biliar. La seva semivida és de 49 hores.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de tafamidis per al tractament d'adults amb ATTR-CM prové d'un sol assaig clínic pivot (ATTR-ACT, B3461028, NCT01994889)¹⁸. Addicionalment, com a suport, es disposa d'un estudi de fase II (B3461025, NCT00694161)¹⁹, obert i amb un sol braç de tractament, i un estudi d'extensió (ATTR-ACT LTE, B3461045, NCT02791230)²⁰, actualment en marxa.

En cas de discrepància entre les dades reportades a l'*European Public Assessment Report* (EPAR)⁵ i les publicacions dels estudis, es consideren les presentades a l'EPAR.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques dels estudis

L'estudi pivot ATTR-ACT va ser un assaig clínic aleatoritzat de fase III, multicèntric, amb cegament doble, de 30 mesos de durada, amb tres braços de tractament i controlat amb placebo (taula 3). Es van incloure 441 pacients que es van estratificar segons el seu genotip de TTR (hATTR o wtATTR) i la classificació funcional NYHA (NYHA I, II o III). Es van estudiar les dosis de 20 mg i 80 mg (4x20 mg). En aquest estudi es va utilitzar la formulació disponible per al tractament de la polineuropatia, Vyndaqel® càpsules de 20 mg en forma de sal (tafamidis meglumina). Posteriorment es va desenvolupar una formulació específica per a la indicació de miocardiopatia, càpsules de 61 mg en forma d'àcid lliure (tafamidis), que va demostrar ser bioequivalent a 80 mg (20 mg x 4) de la formulació amb tafamidis meglumina i és la que es va utilitzar per a l'estudi d'extensió i la que s'ha autoritzat per al tractament de la miocardiopatia.

Taula 3. Característiques de l'estudi principal ATTR-ACT

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups intervenció	Grup control	Variable primària
ATTR-ACT¹⁸ B3461028 (NCT01994889)	ACA (2:1:2), fase III, CD, controlat amb placebo, disseny paral·lel	441 pacients amb ATTR-CM hereditària o nativa	30 mesos	Tafamidis meglumina 80 mg (N = 176) Tafamidis meglumina 20 mg (N = 88)	Placebo (N = 177)	Combinació de mortalitat per qualsevol causa i freqüència d'hospitalitzacions per causes CV.

L'objectiu principal de l'estudi ATTR-ACT va ser avaluar l'eficàcia de tafamidis meglumina (de forma agrupada per a les dosis de 20 i 80 mg) en funció de la mortalitat per qualsevol causa i la freqüència d'hospitalitzacions per causes CV, així com avaluar la seguretat i tolerabilitat respecte placebo.

Després de completar els 30 mesos del període de tractament amb cegament doble, 252 pacients

que el van finalitzar van seguir rebent tafamidis en l'estudi d'extensió ATTR-ACT LTE, el qual va tenir un disseny obert amb l'objectiu d'obtenir dades a llarg termini (60 mesos). Els pacients van seguir rebent la mateixa dosi que a l'estudi principal i els pacients del grup placebo van ser realeatoritzats (2:1) a tafamidis meglumina 80 mg o 20 mg. Durant l'estudi, tots els pacients van passar a rebre la nova formulació de tafamidis 61 mg, bioequivalent a la dosi de tafamidis meglumina 80 mg.

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

La variable primària de l'estudi ATTR-ACT va ser una combinació jerarquizada de mortalitat per qualsevol causa i freqüència d'hospitalitzacions per causa CV.

Aquesta variable s'ha analitzat amb el mètode de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) que consisteix en la comparació de cada pacient del grup de tractament amb cadascun dels pacients del grup placebo per al resultat de la primera variable (mort per qualsevol causa). Per a cada comparació, se li atorga un punt al grup de tractament del pacient guanyador de la comparació un a un (el pacient guanya si està viu i el comparador mort). Les comparacions amb empat per a la primera variable, passen a ser comparades per a la segona variable de la jerarquia (freqüència d'hospitalitzacions, guanya el pacient amb menor nombre d'hospitalitzacions o que triga més a tenir-les). L'anàlisi estadística es basa en la suma de les puntuacions.

Els pacients que van interrompre el tractament per sotmetre's a un trasplantament de cor o de cor i fetge i els que se'ls va implantar un dispositiu d'assistència mecànica cardíaca es van considerar com a mort en totes les anàlisis que incloïen la supervivència.

Variables secundàries clau:

- Canvi en el test de la marxa de 6 minuts (TM6M) al mes 30 respecte el valor basal.
- Resultats informats pels pacients mitjançant el canvi en la puntuació en el qüestionari Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS), el qual avalua l'estat de salut i qualitat de vida relacionada amb la salut en pacients amb insuficiència cardíaca, al mes 30 respecte el valor basal.

Altres variables secundàries i exploratòries

- Mortalitat per causes cardiovasculars als 30 mesos.
- Estabilització de la TTR als 30 dies.
- Canvis en la concentració de NT-proBNP i troponina I al mes 30 respecte dels valors basals.

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos a l'estudi principal

A l'estudi pivot es van incloure 441 pacients d'entre ≥ 18 i ≤ 90 anys d'edat, amb insuficiència cardíaca (IC) (almenys una hospitalització prèvia o evidència clínica d'IC (sense hospitalització) que requerís de tractament diürètic), ATTR hereditària o nativa amb fenotip cardíac predominant (valorada per genotipat), evidència d'afectació cardíaca per ecocardiografia (gruix del septe interventricular > 12 mm), presència de dipòsits d'amiloid TTR en mostres de biòpsies de teixit

cardíac o extracardíac (teixit adipós, glàndula salival, medulla òssia, sistema gastrointestinal), gammagrafia nuclear confirmatòria de TTR, test de la marxa de 6 minuts > 100 m i pèptid natriurètic pro-B de tipus N-terminal (NT-proBNP) \geq 600 pg/mL.

Els principals criteris d'exclusió van ser: estadi avançat de la malaltia (classificació funcional IV de la *New York Heart Association*, NYHA), diagnòstic confirmat d'amiloidosi de cadena lleugera, tractament previ amb tafamidis, taxa de filtració glomerular < 25 mL/min/1,73m² i tractament concomitant amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), tauroursodeoxicolat en combinació amb doxiciclina, diflunisal, blocadors dels canals de calci, o digitàlics. Altres criteris d'exclusió van ser índex de massa corporal (IMC) modificat* < 600 kg/m²·g/L (malnutrició severa) i insuficiència cardíaca no deguda a ATTR-CM.

La majoria dels pacients van ser homes (90%), de raça blanca (81%), amb wtATTR (76%), amb classificació funcional NYHA II (60%), amb una mitjana d'edat aproximada de 74 anys [rang 46-89], i rebien tractament amb diürètics de base (68%). A la taula 4 es presenten les característiques demogràfiques dels pacients inclosos en l'estudi ATTR-ACT.

Taula 4. Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi principal

Característiques	Tafamidis agrupat (n = 264)	Placebo (n = 177)
Edat (anys), mitjana (DE) (anys)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Sexe, n (%)		
Homes	241 (91,3)	157 (88,7)
Dones	23 (8,7)	20 (11,3)
Temps des del diagnòstic (anys), mitjana (DE)	1,0 (1,3)	1,2 (1,4)
Genotip TTR, n (%)		
hATTR	63 (23,9)	43 (24,3)
wtATTR	201 (76,1)	134 (75,7)
Fracció d'ejecció del VE (%), mitjana (DE)	48,4 (10,3)	48,6 (9,5)
IMC modificat (kg/m²·g/L), mitjana (DE)	1.058,8 (173,8)	1.066,4 (194,4)
Classe NYHA, n (%)		
Classe I	24 (9,1)	13 (7,3)
Classe II	162 (61,4)	101 (57,1)
Classe III	78 (29,5)	63 (35,6)
Comorbiditats, n (%)		
Hipertensió	145 (54,9)	84 (47,5)
Diabetis	20 (7,6)	13 (7,3)

* L'índex de massa corporal modificat (IMCm) és un índex de malnutrició utilitzat com a marcador de l'estat funcional i prognosi en algunes malalties cardiovasculars²⁸. En alguns estudis en pacients concrets, valors < 600 kg/m²·g/L s'han associat a un increment de la mortalitat per qualsevol causa²⁹. IMCm = nivell d'albumina sèrica (g/L) x IMC convencional.

Característiques	Tafamidis agrupat (n = 264)	Placebo (n = 177)
Tractament basal, n (%)		
Diürètics	175 (66,3)	123 (69,5)
Beta-blocadors	76 (28,8)	53 (29,9)
ISRAA	69 (26,1)	48 (27,1)
Agents antitrombòtics	105 (39,8)	72 (40,7)
NT-proBNP (pg/mL), mediana [RIQ]	2.995,9 [1.751,5 – 4.861,5]	3.161,0 [1.864,4 – 4.825,0]

DE: desviació estàndard; hATTR: amiloïdosi transtiretina hereditària; IMC: índex de massa corporal; ISRAA: inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona N: nombre de pacients; NT-proBNP: porció N-terminal del pro-pèptid natriurètic tipus B; NYHA: New Yor Heart Association; RIQ: rang interquartílic; TTR: transtiretina; VE: ventricle esquerre; wtATTR: amiloïdosi transtiretina nativa

5.1.4. Resultats dels ACA

Variable primària

L'anàlisi principal combinat de mortalitat per qualsevol causa i de la freqüència d'hospitalitzacions per causes cardiovasculars va demostrar una reducció estadísticament significativa ($p = 0,0006$) en el grup tafamidis agrupat respecte del grup control. A la taula 5 es presenten els resultats de la variable principal de l'estudi: es mostren en forma de taxes de mortalitat durant l'estudi i HR i de taxa d'hospitalitzacions anual i risc relatiu, amb els respectius intervals de confiança.

Taula 5. Resultats principals d'eficàcia de l'estudi ATTR-ACT

Variables	Tafamidis agrupat (N = 264)	Placebo (N = 177)	HR o RR (IC 95%)
Taxa de mortalitat (30 mesos) N (%) [*]	78 (29,5)	76 (42,9)	0,70 (0,51 a 0,96)
Pacients amb hospitalització per causa CV n (%)	138 (52,3%)	107 (60,5%)	
Hospitalitzacions per causa CV per pacient i any (IC 95%) ^{**}	0,48 (0,42 a 0,54)	0,70 (0,62 a 0,80)	0,68 (0,56 a 0,81)
P-valor (mètode F-S)		0,0006	

CV: cardiovascular; F-S: Finkelstein-Schoenfeld; N: nombre de pacients

^{*} Els trasplantaments cardíacs i la implantació d'un dispositiu d'assistència mecànica cardíaca es van considerar com a mort.

^{**} Calculada com a (nombre d'hospitalitzacions cardiovasculars per pacient / durada de l'estudi en anys).

Variables secundàries clau

En relació a les variables secundàries d'eficàcia, els resultats en el 6MWT i el KCCQ-OS al mes 30 van demostrar una diferència estadísticament significativa en el grup de pacients tractats amb tafamidis respecte placebo (taula 6). Les diferències es van identificar a partir del mes 6 i es van mantenir constants fins al mes 30.

Taula 6. Resultats de les variables secundàries d'eficàcia de l'estudi ATTR-ACT.

Variable	Mitjana basal		Canvi al mes 30 respecte valor basal (mitjana dels mínims quadrats)		Diferència de la mitjana dels mínims quadrats entre tractaments (IC 95%)
	Tafamidis agrupat	Placebo	Tafamidis agrupat	Placebo	
6MWT (metres, DE)	350,6 (121,3)	353,3 (126,0)	-54,9 (5,1)	-130,6 (9,8)	75,7 (57,6 – 93,8) [#]
KCCQ-OS* (punt., DE)	67,3 (21,3)	65,9 (21,7)	-7,2 (1,4)	-20,8 (2,0)	13,7 (9,5 – 17,3) [#]

6MWT: test de la marxa de 6 minuts, **KCCQ-OS**: qüestionari de miocardiopatia de Kansas City – resum general; **TTR**: transtiretina;
Valor p < 0,0001 respecte placebo

* Els valors més alts indiquen un millor estat de salut.

Altres variables

La mortalitat per causa CV als 30 mesos (incloent trasplantaments cardíacs i implantació de dispositius cardíacs) va ser significativament inferior en els pacients tractats amb tafamidis en comparació amb placebo (HR 0,69; IC 95% 0,49 – 0,98). Quan no es van considerar els trasplantaments i la implantació de dispositius cardíacs com a morts, la HR va ser de 0,66 (IC 95% 0,46 – 0,95).

El percentatge de pacients que va assolir l'estabilització de la TTR al mes 1 va ser significativament superior en el braç de tafamidis agrupat (211 pacients, 86,1%) en comparació al braç placebo (6 pacients, 3,5%).

Al mes 30, el grup tractat amb tafamidis va assolir una diferència en la reducció de NT-proBNP de -2.180,5 pg/mL (DE = 583,2) comparat amb placebo (p = 0,0002).

Anàlisi de subgrups

L'anàlisi de subgrups no va tenir la potència suficient per avaluar la resposta al tractament en els subgrups pre-establerts segons dosi de tafamidis rebuda (20 o 80 mg), genotip de TTR (natiu o hereditari), i classificació NYHA basal (classe I, II o III). Tot i així, es va dur a terme una anàlisi exploratòria pre-especificada de la variable primària i els seus components individuals i de les variables secundàries per entendre l'efecte de les dues dosis administrades i l'eficàcia dins dels subgrups.

Els resultats de l'anàlisi mostren un efecte consistent favorable al tractament amb tafamidis respecte placebo en l'anàlisi combinada de la mortalitat per qualsevol causa i les hospitalitzacions cardiovasculars en tots els subgrups, excepte en els pacients amb classificació funcional NYHA III (p = 0,78). En aquest subgrup no es va observar una reducció estadísticament significativa en la mortalitat per qualsevol causa en el grup tractat amb tafamidis respecte placebo, i la freqüència d'hospitalitzacions per causes cardiovasculars va ser més alta en el braç tafamidis que en el braç placebo (76,9% vs. 58,7%, respectivament).

En el subgrup de pacients NYHA III, les dades provinents de la fase d'extensió mostren una reducció estadísticament significativa de la mortalitat per qualsevol causa favorable al braç de pacients que va rebre tractament continu amb tafamidis, en comparació amb els pacients que van rebre placebo durant l'estudi ATTR-ACT i tafamidis durant la fase d'extensió (HR 0,636; IC 95% 0,41, 0,99, $p=0,046$).

Pel que fa a la comparació del benefici del tractament amb tafamidis segons el genotip de TTR, es va observar un efecte favorable estadísticament significatiu en els pacients amb genotip natiu en l'anàlisi primària ($N = 335$, $p < 0,001$), mentre que en els pacients amb el genotip hereditari aquest efecte favorable va ser consistent tot i que no va assolir la significació estadística ($N = 106$, $p = 0,3$).

L'anàlisi de subgrups no va disposar de la potència suficient per identificar diferències en la variable principal entre les dosis de 20 i 80 mg de tafamidis, tot i que ambdues dosis per separat van mostrar superioritat respecte placebo ($p = 0,005$ i $p = 0,003$, per a 20 i 80 mg, respectivament). Tot i així, les dades disponibles de la fase d'extensió mostren una reducció estadísticament significativa del 30% en la mortalitat per qualsevol causa favorable a la dosi de 80 mg en comparació a la dosi de 20 mg ($p = 0,0374$).

6. Avaluació de la seguretat

La població per a l'anàlisi de la seguretat va incloure un total de 441 pacients participants de l'estudi pivotal fase III ATTR-ACT ($N = 441$). La mediana del temps d'exposició va ser de 29,8, 29,7 i 27,9 mesos en els grups tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg i placebo, respectivament. L'exposició màxima en el grup tafamidis agrupat va ser de 30,9 mesos.

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

En termes generals, tafamidis va ser ben tolerat en els pacients de l'estudi, amb un perfil de seguretat comparable a placebo per a ambdues dosis (taula 7) i l'esperat en una població amb edat avançada amb comorbiditats associades a la malaltia progressiva. La majoria dels EA que es van relacionar amb el tractament van ser de gravetat lleu-moderada.

Taula 7. Resultats de seguretat de l'estudi principal

EA, n (%)	Tafamidis 20 mg (N = 88)	Tafamidis 80 mg (N = 176)	Tafamidis agrupat (N = 264)	Placebo (N = 177)
Qualsevol EA	87 (98,9)	173 (98,3)	260 (98,5)	175 (98,9)
<i>Qualsevol EA relacionat amb el tractament</i>	34 (38,6)	79 (44,9)	113 (42,8)	90 (50,8)
EA greu	66 (75,0)	133 (75,6)	199 (75,4)	140 (79,1)
<i>EA greu relacionat amb el tractament</i>	2 (2,3)	3 (1,7)	5 (1,9)	4 (2,3)
Discontinuations per EA	16 (18,2)	40 (22,7)	56 (21,2)	51 (28,8)
<i>Discontinuations per EA relacionats amb el</i>	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,4)	3 (1,7)

EA, n (%)	Tafamidis 20 mg (N = 88)	Tafamidis 80 mg (N = 176)	Tafamidis agrupat (N = 264)	Placebo (N = 177)
<i>tractament</i>				
Morts	23 (26,1)	49 (27,8)	72 (27,3)	72 (40,7)
<i>Morts per causes diferents a la progressió de la malaltia</i>	6 (6,8)	21 (11,9)	27 (10,2)	23 (13,0)

EA: esdeveniment advers; N: nombre de pacients

6.1.1. EA més freqüents

Els EA notificats amb major freqüència (amb una incidència > 15% en cada grup de tractament) per qualsevol causa van incloure afectacions distribuïdes en múltiples sistemes i òrgans (taula 8). En termes generals, no s'identifica una major incidència d'efectes adversos en el grup de pacients tractats amb tafamidis en comparació amb placebo.

Taula 8. Efectes adversos més freqüents

EA, n (%)*	Tafamidis agrupat (N = 264)	Placebo (N = 177)
Qualsevol efecte advers	260 (98,5)	175 (98,9)
Alteracions cardíques	185 (70,1)	124 (70,1)
Insuficiència cardíaca	76 (28,8)	60 (33,9)
Fibril·lació auricular	51 (19,3)	33 (18,6)
Insuficiència cardíaca congestiva	39 (14,8)	33 (18,6)
Alteracions oculars	42 (15,9)	23 (13,0)
EA gastrointestinals	135 (51,1)	100 (56,5)
Diarrea	32 (12,1)	39 (22,0)
Estrenyiment	40 (15,2)	30 (16,9)
Nàusees	29 (11,0)	36 (20,3)
Trastorns generals i del lloc d'administració	143 (54,2)	103 (58,2)
Fatiga	45 (17,0)	33 (18,6)
Edema perifèric	47 (17,8)	31 (17,5)
Infeccions i infestacions	165 (62,5)	109 (61,6)
Infeccions del tracte urinari	25 (9,5)	27 (15,3)
Lesions, intoxicacions i complicacions del procediment	107 (40,5)	66 (37,3)
Caigudes	70 (26,5)	41 (23,2)
Alteracions nutricionals i del metabolisme	119 (45,1)	110 (62,1)
Sobrecàrrega de fluids	32 (12,1)	29 (16,4)
Gota	28 (10,6)	29 (16,4)
Alteracions musculoesquelètiques i del teixit connectiu	129 (48,9)	85 (48,0)
Alteracions del sistema nerviós	121 (45,8)	94 (53,1)
Marejos	42 (15,9)	37 (20,9)
Trastorns psiquiàtrics	64 (24,2)	42 (23,7)
Alteracions renals	83 (31,4)	74 (41,8)
Lesió renal aguda	29 (11,0)	29 (16,4)
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic	124 (47,0)	111 (62,7)

EA, n (%)*	Tafamidis agrupat (N = 264)	Placebo (N = 177)
Dispnea	50 (18,9)	55 (31,1)
Vessament pleural	26 (9,8)	32 (18,1)
Tos	37 (14,0)	30 (16,9)
Trastorns cutanis i subcutanis	76 (28,8)	51 (28,8)
Alteracions vasculars	66 (25,0)	46 (26,0)

EA: esdeveniment advers; N: nombre de pacients

*EA relacionats amb el tractament amb una incidència $\geq 15\%$ en algun grup de tractament

Els EA més freqüents amb tafamidis 80 mg en comparació amb la dosi de 20 mg van ser: diarrea (8,0% vs. 2,3%), nàusees (5,7% vs. 1,1%), dolor a les extremitats (15,3% vs. 6,8%), insuficiència cardíaca aguda (13,6% vs. 4,5%) i síncope (3,4% vs. 0%).

Els EA més freqüents amb tafamidis 20 mg en comparació amb la dosi de 80 mg van ser: infeccions del tracte urinari (5,7% vs. 2,3%), insuficiència cardíaca congestiva (15,9% vs. 11,9%) i fallada renal aguda (10,2% vs. 7,4%).

A la fase d'extensió de l'estudi ATTR-ACT, 164 pacients van rebre tafamidis meglumina 80 mg i, posteriorment, tafamidis àcid lliure 61 mg. La incidència d'EA va ser similar a l'observada durant la fase de cegament doble de l'estudi principal. En global, entre la fase de cegament doble de l'estudi principal i la fase oberta d'extensió, la mediana de seguiment va ser de 58,5 mesos en el grup que va rebre tafamidis de forma continua i de 57,1 mesos en el grup que va rebre tafamidis i placebo.

6.1.2. EA d'especial interès

Alteracions de la funció hepàtica: les troballes analítiques van determinar un increment en els biomarcadors hepàtics en el braç de tafamidis 80 mg en comparació a tafamidis 20 mg i placebo (freqüència d'EA: 3,4%, 0,6% i 0%, respectivament). Tot i que els EA hepatobiliars no van ser greus, es van observar 19 esdeveniments possiblement relacionats amb el tractament, dels quals 15 van ser en pacients tractats amb tafamidis 80 mg. L'hepatotoxicitat es va incloure com un risc potencial important en el pla de gestió de riscos.

Canvis en la funció tiroïdal: es va observar una disminució en el nivell de tiroxina en el braç de tafamidis 80 mg en comparació a tafamidis 20 mg i placebo (freqüència d'EA: 29,9%, 12,3% y 4,5%, respectivament). En el braç de tafamidis, es van identificar 8 efectes adversos relacionats amb la funció tiroïdal: 1 cas d'hipertiroïdisme i 7 casos d'hipotiroïdisme, dels quals 5 es van donar al grup de tafamidis 80 mg. Tot i que les dades analítiques i clíniques no impliquen lesions significatives, els canvis en la funció tiroïdal cal que siguin monitorats i es van considerar també un risc potencial important en el pla de gestió de riscos

6.1.3. Esdeveniments adversos en poblacions especials

Pacients amb classificació funcional NYHA III

Es va observar una taxa més elevada d'EA, EA greus, discontinuacions degudes a EA i morts en aquells pacients amb una classificació funcional NYHA III a l'inici del tractament en comparació amb els pacients NYHA I i NYHA II.

Insuficiència renal o hepàtica

No es van observar efectes rellevants de tafamidis sobre la funció renal. Per tant, no és necessari l'ajust de dosi en cas d'insuficiència renal o diàlisi. Les dades en pacients amb una TFG_e < 30 mL/min/1,73m² són limitades.

No es va observar un efecte rellevant de TZP sobre la funció hepàtica. No obstant, els pacients amb insuficiència hepàtica van ser exclosos dels estudis de fase 3.

Embaràs o lactància

Les dones embarassades o lactants van ser excloses de tots els assajos clínics, de manera que no es disposa de dades sobre l'ús de tafamidis durant l'embaràs i lactància. Els estudis en animals han demostrat toxicitat reproductiva a la dosi equivalent en humans o per sota d'aquesta.

Amb les dades disponibles, el risc potencial en humans és desconegut i, per tant, tafamidis no hauria de ser administrat en dones embarassades o en dones que no prenen mesures anticonceptives ni tampoc durant la lactància.

Altres

No es van identificar diferències en la incidència d'efectes adversos de qualsevol causa ni relacionats amb el tractament entre els subgrups establerts segons l'edat, la raça, el sexe, el genotip de TTR, o la regió geogràfica.

Els pacients amb edat >90 anys, amb TFG < 25 mL/min/1,73m² i insuficiència hepàtica greu van ser exclosos de l'estudi.

6.1.4. Esdeveniments adversos greus

La incidència d'EA greus va ser del 75,4% en el grup tafamidis agrupat i del 79,1% en el grup placebo, tot i que només aproximadament el 2% van estar possiblement relacionats amb el tractament. Aquests van incloure diverses afectacions com coagulopaties, alteracions cardíques, EA gastrointestinals, infeccions i infestacions, o lesions renals, entre d'altres, i totes elles van tenir una incidència màxima aproximada de l'1% en tots els grups (tafamidis 20 mg, 80 mg i placebo), sense que s'observés una relació amb la dosi, i amb una distribució heterogènia entre els diferents grups.

6.1.5. Morts

Es van notificar 144 morts durant l'estudi, de les quals 94 es van atribuir a la pròpia malaltia i 50 a altres causes. Aquestes 50 morts per causes diferents a la progressió de la malaltia es van

distribuir de la següent forma en els diferents braços de l'estudi: 6 pacients (6,8%) tractats amb tafamidis 20 mg, 21 pacients (12%) tractats amb tafamidis 80 mg, i 23 pacients (13%) tractats amb placebo. El nombre de morts no degudes a la progressió de la malaltia és superior en el braç tafamidis 80 mg en comparació amb tafamidis 20 mg, tot i que no ho és respecte placebo.

6.1.6. Discontinuarions per esdeveniments adversos

La proporció de pacients que van discontinuar el tractament de forma permanent per EA va ser superior en el grup tractat amb placebo (28,8%) que en el grup de tafamidis 20 mg (18,2%), tafamidis 80 mg (22,7%) i tafamidis agrupat (21,2%), tot i que només van ser atribuïdes a EA associats al tractament 3 (1,7%), 0 (0%), 1 (0,6%) i 1 (0,4%) discontinuacions, respectivament.

Els principals motius de discontinuació per efectes adversos van ser les alteracions cardíques en els grups de tafamidis 20 mg, 80 mg i placebo (10,2%, 11,4% i 14,1%, respectivament).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica¹⁶ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions

- **Fertilitat, embaràs i lactància:** les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius adequats durant l'administració de tafamidis i continuar utilitzant-los durant un mes després de la suspensió del tractament. No es disposa de dades sobre l'ús de tafamidis en dones embarassades, tot i que estudis en models animals han demostrat la seva toxicitat durant el desenvolupament i la seva excreció en llet materna. Per tant, no es recomana utilitzar tafamidis durant l'embaràs o durant la lactància.
- **Pacients trasplantats:** no hi ha dades disponibles sobre l'ús de tafamidis en pacients sotmesos a un trasplantament d'òrgans, de manera que es recomana suspendre el tractament en aquests pacients.
- **Alteracions analítiques:** tafamidis pot incrementar els marcadors de la funció hepàtica i disminuir la tiroxina.
- **Sorbitol:** tafamidis conté sorbitol, una font de fructosa. Cal tenir en compte l'efecte additiu dels medicaments administrats de forma concomitant que contenen sorbitol o fructosa i la seva ingesta alimentària.

Interaccions

Tafamidis inhibeix els transportadors d'anions orgànics 1 i 3 (OAT1 i OAT3), podent causar

interaccions fàrmac-fàrmac amb els substrats d'aquests transportadors, com els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina i zalcitabina.

També pot inhibir la proteïna de resistència del càncer de mama (BCRP) a nivell sistèmic i del tracte gastrointestinal, podent incrementar l'exposició als substrats d'aquest transportador (metotrexat, rosuvastatina, imatinib...).

Tafamidis pot disminuir la concentració sèrica de tiroxina total sense un canvi concomitant de tiroxina lliure (T4) o hormona estimulant de la tiroïdes (TSH). Aquesta observació pot ser deguda a la unió d'alta afinitat de tafamidis amb la TTR, la qual pot desplaçar l'equilibri d'unió de la tiroxina a aquesta proteïna. No s'han identificat troballes clíniques que concordin amb una disfunció tiroïdal.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou, com a riscos potencials importants, l'hepatotoxicitat, els canvis en la funció tiroïdal i la toxicitat reproductiva durant el desenvolupament i la lactància. Manca informació sobre l'ús en pacients NYHA classe IV i pacients amb insuficiència hepàtica greu.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'autorització de tafamidis per al tractament de la miocardiopatia es basa en un assaig clínic pivot de fase 3, aleatoritzat (2:1:2), multicèntric, amb cegament doble, amb disseny paral·lel, tres braços de tractament, controlat amb placebo, que va avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de tafamidis meglumina 20 mg i 80 mg (4x20 mg) en 441 pacients amb ATTR-CM hereditària o nativa durant 30 mesos de seguiment. Globalment, la qualitat metodològica de l'ACA pivot es considera acceptable.

Els pacients inclosos en l'estudi van ser, en la seva majoria, homes (90%), de raça blanca (81%), amb wtATTR (76%), amb classificació funcional NYHA II (60%) i amb una mitjana d'edat aproximada de 74 anys [rang 46-89]. La població inclosa a l'estudi es considera representativa de la població amb ATTR-CM,^{1,6,7} tot i que els pacients amb genotip hATTR (24%), de sexe femení (9,8%) i amb classificació funcional NYHA I (8,4%) es troben poc representats a l'ACA principal. Els pacients classe funcional NYHA IV no van ser inclosos a l'estudi, així com tampoc els pacients amb taxa de filtració glomerular < 25 mL/min/1,73m² i insuficiència hepàtica greu.

L'anàlisi primària de l'estudi pivot ATTR-ACT va comparar els resultats del grup tafamidis agrupat (dosis 20 mg i 80 mg) amb el grup tractat amb placebo. La variable primària va consistir en una mesura combinada de la mortalitat per qualsevol causa i les hospitalitzacions per causa cardiovascular jerarquitzada mitjançant el mètode Finkelstein-Schoenfeld, la qual es considera adequada per reflectir la condició dels pacients i detectar la progressió de la malaltia. Les variables secundàries clau de l'estudi van incloure el canvi en el test de la marxa dels 6 minuts (6MWT) respecte del valor basal, un qüestionari que avalua l'estat de salut i la qualitat de vida dels pacients amb insuficiència cardíaca (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall

Summary, KCCQ-OS). Altres variables secundàries i exploratòries van ser la mortalitat per causes cardiovasculars, l'estabilització de la TTR, els nivells de NT-proBNP i troponina I.

D'acord amb l'anàlisi principal que va combinar la mortalitat per qualsevol causa i la freqüència d'hospitalitzacions per causes cardiovasculars, el tractament amb tafamidis (dosis de 20 i 80 mg agrupades) va ser superior a placebo ($p = 0,0006$). La mortalitat va ser del 29,5% al final de l'estudi en el grup tractat amb tafamidis en comparació amb 42,9% en el grup placebo. Pel que fa a la freqüència anual d'hospitalitzacions per causa cardiovascular, en el grup tractat amb tafamidis es va observar una disminució de la taxa d'hospitalitzacions per causa cardiovascular en comparació amb el grup placebo (0,48 vs. 0,70 hospitalitzacions per pacient per any, respectivament). Els resultats de l'anàlisi principal es consideren clínicament rellevants, amb una reducció relativa del 30,2% en el risc de mortalitat per qualsevol causa i del 32,4% en la freqüència hospitalitzacions per causa cardiovascular. Les diferències entre ambdós tractaments es van observar després de 16 mesos d'estudi.

Pel que fa a les variables secundàries d'eficàcia, es van observar diferències significatives i clínicament rellevants favorables al tractament amb tafamidis respecte placebo. El grup tractat amb tafamidis va demostrar una menor pèrdua de mobilitat avaluada mitjançant el 6MWT (canvi en la mitjana dels mínims quadrats al mes 30 de -54,9 metres amb tafamidis versus -130,6 metres amb placebo respecte del valor basal), així com també un menor deteriorament de l'estat de salut i qualitat de vida, mesurats mitjançant el KCCQ-OS (canvi en la mitjana dels mínims quadrats al mes 30 de -7,2 punts amb tafamidis versus -20,8 punts amb placebo respecte del valor basal). Les diferències entre els dos grups es van identificar a partir del mes 6 de tractament, fet que cal tenir en consideració atesa la curta esperança de vida dels pacients. En relació a la resta de variables secundàries que no van ser ajustades per multiplicitat, la mortalitat cardiovascular va ser significativament inferior en el grup tractat amb tafamidis en comparació amb placebo (HR 0,69; IC 95% 0,49-0,98) i l'estabilització de la TTR al mes 1 va ser superior en el grup de tafamidis (86,1%) respecte placebo (3,5%).

Tot i que l'anàlisi de subgrups no va tenir potència suficient i les dades són limitades, l'efecte favorable a tafamidis respecte placebo va ser consistent en tots els subgrups pre-establerts excepte en els pacients amb classificació funcional NYHA III, en els quals la taxa d'hospitalització per causes cardiovasculars va ser més elevada que amb placebo. En aquest subgrup, les dades de la fase d'extensió han demostrat una reducció de la mortalitat per qualsevol causa respecte placebo, tot i que el benefici en relació a la freqüència mitjana d'hospitalitzacions cardiovasculars segueix sent incert.

Tampoc es van identificar diferències significatives en l'efecte entre la dosi de 20 mg i la de 80 mg per a les variables clíniques estudiades en la fase de cegament doble de l'estudi ATTR-ACT, tot i que les dades disponibles de la fase d'extensió mostren una reducció estadísticament significativa del 30% en la mortalitat per qualsevol causa favorable a la dosi de 80 mg en comparació a la dosi de 20 mg ($p = 0,0374$).

En relació a la seguretat, tafamidis és un fàrmac ben tolerat, amb un perfil de seguretat

comparable a placebo, sent la majoria dels esdeveniments adversos de gravetat lleu o moderada. L'hepatotoxicitat, la toxicitat reproductiva i els canvis en la funció tiroïdal, particularment en dones embarassades, estan inclosos en el pla de gestió de riscos. Les dades de seguretat obtingudes en l'assaig ATTR-ACT són consistents amb les obtingudes a l'assaig Fx-005, en el qual es va avaluar l'eficàcia i seguretat sobre l'ús de tafamidis en pacients adults amb ATTR-PN.

La dosi autoritzada de tafamidis per a la indicació del tractament d'adults amb ATTR-CM és de 61 mg (formulació de tafamidis àcid lliure), la qual ha demostrat ser bioequivalent a la dosi de tafamidis meglumina 80 mg. L'estudi d'extensió ATTR-ACT LTE té per objectiu avaluar la seguretat a llarg termini de tafamidis àcid lliure 61 mg. Actualment, es disposa de dades a 2 anys d'eficàcia i seguretat, les quals no indiquen un augment d'incidència d'efectes adversos relacionats amb el tractament amb tafamidis en els pacients que van rebre la dosi de 80 mg i, posteriorment, de 61 mg.

A data de realització d'aquest informe, tafamidis és l'únic medicament autoritzat a la Unió Europea per al tractament de l'amiloidosi transtiretina nativa o hereditària en pacients adults amb miocardiopatia. L'eficàcia dels altres dos fàrmacs autoritzats per al tractament de l'hATTR en pacients adults amb polineuropatia en estadi 1 o 2 (inotersen i patisiran) no ha estat demostrada en el tractament de l'ATTR-CM. En aquest context, es considera que tafamidis aporta un valor clínic afegit rellevant en el tractament de pacients adults amb wtATTR-CM o hATTR-CM.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 9 es presenten el cost tractament de tafamidis.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs.

Taula 9. Cost de tafamidis (Vyndaqel®) segons preus notificats

Preu envàs†	61 mg càpsules, 30 unitats: 12.475,01 €
Posologia*	1 càpsula al dia
Cost mensual	12.657,97 €
Cost anual	151.895,70 €

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny 2023 (PVL notificat) + IVA del 4% – RD 4%

*S'ha considerat la posologia descrita a fitxa tècnica.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per a estimar la població diana s'han considerat els valors trobats en la literatura que més s'apropen a l'entorn català.

Taula 10. Estimació de la població incident diana candidats a rebre tractament amb tafamidis per l'amiloidosis per transtiretina nativa o hereditària en pacients adults amb miocardiopatia (ATTR-CM). Àmbit i horitzó temporal: Catalunya / SISCAT. Horitzó temporal d'1 any.

	Valor	N
Població adulta a Catalunya ^a		7.747.709
Població Catalunya ≥ 45 anys ^a		3.748.584
Població 45 anys o major amb insuficiència cardíaca ^b	5,8%	215.544
Pacients amb IC-FEp ^{c,d,e}	31%	67.126
Pacients amb HVI > igual 12mm ^f	53%	35.577
ATTR – CM		-
ATTRwt – CM ^{g,h}	6,74%	2.399
ATTRv – CM ⁱ	0,2%	79
Pacients amb classe funcional NYHA I-III ^f	97%	2403
Taxa diagnòstic ^j	6%	151

a. IDESCAT, 2023. Estimacions de població, 2023.

b. www.semg.es (consulta: 9/6/2023)

c. Farré, Nuria, et al. "Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain).", *BMJ open* 7.12 (2017): e018719.

d. Pascual-Figal, Domingo A., et al. "Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure." *International journal of cardiology* 240 (2017): 265-270.

e. Guisado-Espartero, María Esther, et al. "Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry." *International journal of cardiology* 255 (2018): 124-128.

f. Solomon, Scott D., et al. "Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial." *Circulation: Heart Failure* 11.7 (2018): e004962.

g. González-López, Esther, et al. "Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction." *European heart journal* 36.38 (2015): 2585-2594.

h. Mohammed, Selma F., et al. "Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction." *JACC: Heart Failure* 2.2 (2014): 113-122.

i. EMA. "European public assessment report (EPAR) for Vyndaqel®." (2020)

j. Estimació laboratori

El nombre de pacients pot variar significativament en funció de la taxa de diagnòstic. Pels anys 2 i 3 el laboratori estima unes taxes de diagnòstic del 13% i 22% respectivament.

A partir de les assumpcions considerades anteriorment, pels pròxims tres anys, a Catalunya, s'estima que la població prevalent amb ATTR-CM candidata a rebre tafamidis seria de 151, 318 i 547 pacients pels anys 1, 2 i 3 respectivament.

A la taula 10 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat pels pròxims 3 anys. En aquest impacte:

- Es considera la posologia descrita a fitxa tècnica.
- S'assumeix que els pacients inicien tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.
- S'assumeixen unes taxes de tractament del 46%, 55% i 64% pels anys 1, 2 i 3 respectivament, segons les estimacions del laboratori.
- No s'ha considerat cap comparador.
- Només s'han considerat costos farmacològics.

Taula 11. Estimació de l'impacte pressupostari incremental pel CatSalut

	Any 1	Any 2	Any 3
Població en tractament amb tafamidis	70 (46%)	169 (55%)	272 (64%)
IP	5.730.219 €	13.507.925 €	21.743.632 €

L'impacte pressupostari incremental pel CatSalut agregat pels pròxims tres anys per al tractament amb tafamidis per l'ATTR-CM s'estima d'**aproximadament 41M €**.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries**Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions****Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis. American College of Cardiology (ACC). 2023¹⁵**

Tafamidis és un estabilitzador de la TTR i és l'únic fàrmac aprovat per la FDA per al tractament de l'ATTR-CM. Retarda la progressió de la malaltia però no produeix regressió i, als assajos, va reduir la mortalitat per totes les causes i les hospitalitzacions cardiovasculars. Té efectes secundaris mínims. Altres alternatives a tafamidis poden ser el diflunisal (no autoritzat per l'EMA), un AINE estabilitzador de la TTR, el qual presenta una menor eficàcia. Els silenciadors de la TTR com patisiran, vutisiran o inotersen només han estat autoritzats per al tractament de l'hATTR-PN.

Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. 2021²¹

El tractament amb tafamidis està recomanat i ha de ser el tractament d'elecció per als pacients amb miocardiopatia per TTR hereditària i nativa confirmada mitjançant proves genètiques i símptomes de NYHA I-II per alleujar els símptomes i reduir les hospitalitzacions per causes cardiovasculars i la mortalitat.

Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology WorkingGroup on Myocardial and Pericardial Diseases. 2021¹⁰

Tafamidis s'ha de considerar generalment el fàrmac d'elecció en pacients cardíacs amb ATTR amb una expectativa de supervivència raonable. És actualment l'únic fàrmac que ha demostrat la seva eficàcia en un assaig aleatoritzat en pacients amb wtATTR-CM i hATTR-CM.

Avaluacions per altres organismes

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²²	Anglaterra	12/05/2021: no recomana el seu ús al sistema nacional de salut atès l'elevat cost-efectivitat i la incertesa sobre els pacients que poden beneficiar-se del tractament.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ²³	Escòcia	05/11/2021: no recomana el seu ús al sistema nacional de salut atès que la justificació del cost del tractament en relació amb els seus beneficis per a la salut no és suficient i no s'ha presentat una anàlisi econòmica prou sòlida.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁴	França	23/09/2020: Opinió favorable per al reemborsament en pacients adults < 90 anys amb hATTR-CM o wtATTR-CM i amb classificació funcional NYHA I, II i III.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{25,26}	Canadà	<p>21/02/2020: Recomana el seu finançament si es compleixen les següents condicions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Confirmació diagnòstica de wtATTR-CM o hATTR-CM 2) Pacients amb classificació funcional NYHA I, II o III 3) Historial d'insuficiència cardíaca, definit com una hospitalització prèvia per insuficiència cardíaca o evidència d'insuficiència cardíaca que hagi requerit de tractament diürètic. 4) Pacients que no hagin rebut un trasplantament hepàtic o cardíac. 5) Pacients que no tinguin un dispositiu d'assistència mecànica cardíac implantat. 6) Pacients que no hagin rebut algun altre tractament modificant de la malaltia ATTR.

Informe de posicionament terapèutic

[Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis \(Vyndagel®\) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes adultos \(ATTR-CM\)²⁷](#)

Considerant els resultats d'eficàcia i seguretat per al tractament de l'amiloidosi per transtiretina nativa o hereditària en pacients adults amb miocardiopatia, tafamidis es considera una opció de tractament adequada en pacients amb classe I o II o III de la NYHA i amb ATTR-CM, tot i que per als pacients amb classe III de la NYHA en què el dany cardíac està més avançat, el benefici presenta incertesa, i la decisió de començar o mantenir el tractament amb tafamidis s'ha de valorar individualment i segons el criteri mèdic.

Bibliografia

1. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-2891. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003
2. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-638. doi:10.3109/07853890.2015.1068949
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1). doi:10.1186/1750-1172-8-31
4. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019;9(9). doi:10.1002/brb3.1371
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report Vyndaqel Tafamidis.; 2019. www.ema.europa.eu/contact
6. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart Failure Resulting from Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated with Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852
7. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2). doi:10.1161/JAHA.113.000098
8. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164(2). doi:10.1016/j.ahj.2012.04.015
9. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System.; 2016.
10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512-526. doi:10.1002/ejhf.2140
11. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012
12. Ficha Técnica de Vyndaqel® (Tafamidis Meglumina). Pfizer Europe MA EEIG (Belgium). European Medicines Agency.
13. Ficha Técnica de Onpattro® (Patisiran). Alnylam Netherlands B.V. (Netherlands). European Medicines Agency.
14. Ficha Técnica de Tegsedi® (Inotersén). Akcea Therapeutics. London (United Kingdom). European Medicines Agency.
15. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar A V, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076-1126. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.022
16. Ficha Técnica de Vyndaqel® (Tafamidis). Pfizer Europe MA EEIG (Belgium). European Medicines Agency.
17. Food and Drug Administration. Vyndaqel and Vyndamax Label.; 2019. www.fda.gov/medwatch.

18. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/nejmoa1805689
19. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):519-526. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890
20. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):E008193. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(6):458-465. doi:10.1016/j.recesp.2021.11.012
22. NICE - Tafamidis for Treating Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy.; 2021. www.nice.org.uk/guidance/ta696
23. Scottish Medicines Consortium (SMC) - Avicé summary - Tafamidis (Vyndaqel). Published online 2021.
24. HAS - Haute Autorité de Santé - Medical and Economic Evaluation and Public Health Division - Tafamidis Vyndaqel. Published online September 23, 2020.
25. CADTH - Pharmacoeconomic Review Report for Tafamidis (Vyndaqel).; 2020.
26. CADTH - Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Tafamidis meglumine (Vyndaqel – Pfizer Canada ULC). Published online February 20, 2020.
27. Informe de Posicionamiento de Tafamidis(Vyndaqel®) En El Tratamiento de La Cardíaca Por En Pacientes Adultos(ATTR-CM).
28. Dongiglio F, Palmiero G, Monda E, et al. Modified Body Mass Index as a Novel Nutritional and Prognostic Marker in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Cardiogenetics*. 2022;12(2):185-197. doi:10.3390/cardiogenetics12020017
29. Pyo JY, Ahn SS, Song JJ, Park YB, Lee SW. Modified Body Mass Index at Diagnosis is a Useful Predictor of Mortality in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2022;29(3):154-161. doi:10.4078/jrd.2022.29.3.154