

---

# Tafamidís, inotersèn i patisiran per al tractament de l'amiloïdosi transtiretina hereditària

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària**  
**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**  
**Àrea del Medicament**  
**18/06/2020**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informi han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Ricard Mesía, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Ferran Sala, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro.
- Experts clínics externs: Fernando Martínez (Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall Hebron), Carlos Casanovas (Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge) i Lluís Querol (Servei de Neurologia de l'Hospital Sant Pau).
- Unitat d'Ús Racional del Medicament de la Gerència del Medicament del CatSalut: Mercè Obach i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de Sant Joan de Déu : Amèrica Carrasco.

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. Tafamidís, inotersèn i patisiran per al tractament de l'amiloidosi transtiretina hereditària. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

Paraules clau: tafamidís, inotersèn, patisiran, amiloïdosi transtiretina hereditària, polineuropatia

#### **Alguns drets reservats**

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



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

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

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

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

## Índex

Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Què és l'amiloidosi per transtiretina? .....	5
2.2. Quins símptomes presenta i quina és la seva gravetat i la seva repercussió per al pacient? .....	5
2.3. Quin és el curs natural de la malaltia i el seu pronòstic? .....	6
2.4. Quin és el tractament actual de la malaltia? .....	6
2.5. Hi ha necessitats mèdiques no satisfetes? .....	7
4. Resum d'eficàcia, seguretat i cost comparats .....	8
4.1. Quina evidència mostren els fàrmacs tafamidís, inotersèn i patisiran per al tractament de l'amiloidosi transtiretina hereditària? .....	8
4.2. Quina eficàcia han mostrat els fàrmacs tafamidís, inotersèn i patisiran enfront dels comparadors? .....	11
4.3. Quin és el perfil de seguretat dels fàrmacs tafamidís, inotersèn i patisiran? .....	15
4.4. Quin és el cost i l'impacte pressupostari del tractament? .....	18
5. Aplicabilitat.....	19
El comparador utilitzat als estudis és adequat? .....	19
La variable principal de l'estudi és la idònia? .....	19
Quins són els resultats de qualitat de vida del tractament? .....	20
Els resultats d'eficàcia són clínicament rellevants? .....	20
La població dels estudis s'assemblen a la població del nostre entorn que podria rebre tractament amb aquest fàrmac? .....	21
Quina és la seguretat comparada amb altres tractaments disponibles? .....	21
Hi ha incertesa en la població diana i en el potencial impacte pressupostari? .....	22
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	23
Bibliografia.....	27

## Punts clau

- Tafamidís és un estabilitzador de la transtiretina (TTR) autoritzat, sota circumstàncies excepcionals, per al tractament de l'amiloidosi per transtiretina en pacients adults amb polineuropatia simptomàtica en estadi 1. Va ser el primer fàrmac autoritzat per a aquesta patologia el 2011.
- Inotersèn i patisiran inhibeixen la producció de la proteïna TTR a nivell d'àcid ribonucleic i són els primers fàrmacs autoritzats per al tractament de l'amiloidosi hereditària per transtiretina amb polineuropatia en estadi 1 o 2 que presenten aquest mecanisme d'acció. Inotersèn és un oligonucleòtid antisentit que s'administra via subcutània una vegada a la setmana. Patisiran és una teràpia d'interferència d'ARN (RNAi) que s'administra per infusió intravenosa cada tres setmanes.
- L'evidència disponible de tafamidís, inotersèn i patisiran prové de 3 assaigs pivots fase II/III o III comparats amb placebo. Tafamidís, en la seva primera anàlisi per ITT, no va demostrar millores estadísticament significatives en cap de les dues variables principals (NIS-LL i Norfolk QoL-DN). En canvi, en l'anàlisi de sensibilitat on es van excloure els pacients sotmesos a trasplantament hepàtic, es van observar diferències davant de placebo per a les dues variables coprimàries.
- Inotersèn i patisiran van demostrar canvis estadísticament i clínicament significatius en la progressió de la neuropatia i en la qualitat de vida davant de placebo amb les variables mNIS+7ionis (inotersèn: -19,7 p < 0,001); mNIS+7alnylam (patisiran: -34 p < 0,001) i Norfolk QoL-DN (inotersèn: -11,7 p < 0,001; patisiran: -21,1 p < 0,001).
- Tafamidís mostra un perfil de seguretat lleu o moderat amb experiència d'ús en pràctica clínica des de 2011; els efectes adversos més rellevants són les infeccions, la diarrea i els dolors a les extremitats. Amb inotersèn es van observar esdeveniments relacionats amb els oligonucleòtids antisentit, com els efectes proinflamatoris i immunològics (trombocitopènia i glomerulonefritis, entre d'altres), per aquest motiu es requereix d'un monitoratge freqüent. Patisiran mostra com a principal risc les reaccions relacionades amb la infusió que condiciona el pacient a realitzar un tractament previ a l'administració del fàrmac.
- Actualment, resten incerteses relacionades amb el benefici clínic i la seguretat a llarg termini i amb el benefici en pacients amb estadi superior a 2. Manquen dades d'eficàcia i seguretat en pacients que han rebut un trasplantament hepàtic previ i en pacients amb cardiopatia avançada valorada com NYHA  $\geq$  3 en la indicació avaluada. Tampoc es disposa d'estudis comparatius entre els diferents fàrmacs autoritzats.

**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. Què és l'amiloidosi per transtiretina?

L'amiloidosi per transtiretina (ATTR) és una malaltia minoritària, progressiva i mortal causada pels dipòsits extracel·lulars de fibres d'amiloid compostes de transtiretina (TTR) en diversos òrgans (1). En condicions normals, la TTR és una proteïna que actua com a transportador de la tiroxina i de la vitamina A (2) i se sintetitza de forma majoritària al fetge (95%) (3). 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 causa una disfunció progressiva (3).

L'ATTR pot ser hereditària quan s'acumula la TTR mutada (hATTR), o bé sistèmica senil quan s'acumula la TTR normal o salvatge (wtATTR) (1). 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) i del teixit cardíac (disfunció cardíaca), principalment (1).

Existeixen 3 focus endèmics mundialment que inclouen Portugal, Suècia i Japó (3)(4). A Espanya, els focus endèmics més importants se situen a l'illa de Mallorca (5) i a la província de Huelva (Valverde del Camino) (6). La prevalença estimada a Europa és d'1/100.000 habitants (3)(5)(6)(7).

### 2.2. Quins símptomes presenta i quina és la seva gravetat i repercussió per al pacient?

L'hATTR es pot presentar de formes diferents, amb una considerable variació fenotípica entre individus i ubicacions geogràfiques. L'acumulació de fibres d'amiloid pot causar neuropatia perifèrica que afecta les fibres motores, sensorials i autonòmiques, i condueix a la debilitat muscular progressiva i la discapacitat. Les persones afectades també presenten dolor, atròfia, alteracions gastrointestinals i altres símptomes, com la hipotensió ortostàtica. Els dipòsits de TTR cardíacs s'associen a hipertròfia, arrítmies i insuficiència cardíaca. Els pacients poden experimentar alteracions del ritme, dispnea, síncope i palpitations (8). Aquesta miocardiopatia progressiva produeix una disminució ràpida de la capacitat funcional cardíaca (1).

Els símptomes neurològics i cardíacs, així com el patró de progressió de les seves manifestacions, poden variar segons el tipus de mutació (9).

L'hATTR és, per tant, una afecció multisistèmica que té un efecte considerable en la independència, l'autonomia i la capacitat dels pacients per treballar, participar en la vida familiar i social, i dur a terme activitats de la vida diària (4).

### 2.3. Quin és el curs natural de la malaltia i el seu pronòstic?

L'hATTR s'acostuma a iniciar en persones de 30-50 anys i presenta una evolució ràpidament progressiva que pot portar a la mort del pacient en uns 10 anys. Tanmateix, en zones no endèmiques, s'han descrit altres fenotips i la seva presentació predominant pot ser com una polineuropatia d'inici per sobre de la sisena dècada, de predomini motor i sense signes autonòmics.

A continuació, es presenta una taula amb els estadis de la malaltia segons la puntuació de la discapacitat per polineuropatia (10).

**Taula 1. Descripció i relació entre les puntuacions de discapacitat per polineuropatia i les etapes de polineuropatia amiloïdòtica familiar** <sup>(19,20)</sup>

Puntuació PND	Descripció de puntuació PND	Estadi PAF	Descripció de l'estadi PAF
0	Sense deteriorament	0	No hi ha símptomes
I	Pertorbacions sensorials, capacitat de marxa preservada	1	Ambulació no deteriorada; sobretot neuropatia sensorial i motriu lleu a les extremitats inferiors
II	Disminució de la capacitat de caminar, però capacitat de caminar sense bastó i sense croses		
IIIA	Caminar només amb l'ajut d'un bastó o una crossa	2	Assistència amb l'ambulació necessària; majoritàriament progressió de deteriorament moderat a les extremitats inferiors, les extremitats superiors i el tronc
IIIB	Caminar amb l'ajut de 2 bastons o croses		
IV	Confinat a una cadira de rodes o al llit	3	Lligada a cadira de rodes o dormida; neuropatia sensorial i motora greu de totes les extremitats

PAF: polineuropatia amiloïdòtica familiar; PND: discapacitat per polineuropatia.

### 2.4. Quin és el tractament actual de la malaltia?

El diagnòstic pot ser complex i el tractament sovint requereix d'un equip multidisciplinari. Els metges que poden diagnosticar i tractar pacients amb hATTR inclouen internistes, neuròlegs, cardíologs, gastroenteròlegs i oftalmòlegs, entre d'altres (3)(20).

Actualment, l'abordatge de l'amiloidosi transtiretina amb polineuropatia simptomàtica inclou el tractament simptomàtic de la neuropatia, així com també el tractament específic com el trasplantament hepàtic (TH) i els estabilitzadors de la TTR (tafamidís i diflunisal).

En general, el TH es recomana en pacients menors de 60 anys amb una durada de la malaltia inferior als cinc anys, polineuropatia limitada a les extremitats inferiors o neuropatia autonòmica i sense alteracions cardíagues o renals significatives (6). Les dades disponibles semblen indicar

que el TH contribueix a estabilitzar la neuropatia però, no obstant això, factors com el genotip i les característiques prèvies al trasplantament n'afecten la supervivència posterior. El TH no és eficaç per a la miocardiopatia en la majoria dels casos i no es recomana per a pacients amb hATTR en etapa tardana. Per a aquests pacients, l'alleujament simptomàtic és l'única estratègia de tractament en l'actualitat.

Els estabilitzadors de la TTR són una altra opció de tractament, es creu que poden prevenir la dissociació del tetràmer, i així evitar la formació dels dipòsits de fibres d'amiloide. Actualment, l'únic fàrmac autoritzat i finançat a Espanya específicament per a l'ATTR en adults amb polineuropatia simptomàtica en estadi 1 és el tafamidís (2). El diflunisal és un medicament antiinflamatori no esteroïdal (AINE) comercialitzat als Estats Units que té propietats estabilitzadores de TTR i s'ha utilitzat fora d'indicació per al tractament de l'hATTR en estadis més avançats.

El març de 2015, el CatSalut va publicar les recomanacions per a l'ús de tafamidís en l'àmbit del SISCAT, aquestes es poden consultar a l'annex 2.

## 2.5. Hi ha necessitats mèdiques no satisfetes?

Actualment, es disposa d'opcions molt limitades que puguin arribar a alterar la progressió de l'hATTR que són el TH i els estabilitzadors del tetràmer. El TH es reserva per a la població amb hATTR amb inici precoç i una curta durada de la patologia prèviament al trasplantament. Igualment, el TH es relaciona amb una morbiditat i mortalitat substancials, així com amb la utilització d'immunosupressors i les complicacions que aquests comporten. Per altra banda, el tafamidís no aconsegueix frenar la progressió de la malaltia i sembla que aproximadament un 30% de pacients no responen al tractament i un 36% presenten una resposta parcial. Aquests fets indiquen que resten necessitats mèdiques no cobertes en el tractament de l'hATTR.

Inotersèn i patisiran són els primers tractaments que inhibeixen la síntesi de TTR i han estat autoritzats per al tractament de l'hATTR en pacients adults amb polineuropatia en estadi 1 i 2, i es considera que podrien cobrir part de les necessitats mèdiques no cobertes.

## 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques de tafamidís, inotersèn i patisiran

Principi actiu	TAFAMIDÍS	INOTERSÈN	PATISIRAN
Nom comercial	Vyndaqel®	Tegsedi®	Onopattro®
Laboratori	Pfizer Limited	Akcea Therapeutics	Alynlym
Presentacions disponibles	20 mg càpsules; envàs de 30 càp.	284 mg xeringa precarregada	10 mg vial (2mg/ml); vial 5 ml
Posologia	20 mg al dia via oral	284 mg a la setmana via subcutània	300 µg/kg cada 3 setmanes Dosi màxima de 30 mg Perfusió intravenosa
Mecanisme d'acció	Estabilitzador específic de la transtiretina	Oligonucleòtid antisentit inhibidor de la producció de transtiretina humana. La	Àcid ribonucleic petit d'interferència (siRNA) bicatenari que reconeix

		unió selectiva de l'inotersèn a l'ARN missatger de la TTR en provoca la degradació, tant de la TTR mutada com la salvatge	específicament una seqüència conservada genèticament a la regió 3' no traduïda de l'mRNA de totes les TTR mutants i naturals. El patisiran està formulat en nanopartícules lipídiques per poder administrar el siRNA directament als hepatòcits on produeix la degradació catalítica del l'mRNA de la TTR al fetge
<b>Àrea terapèutica</b>	<b>N07XX08</b>	<b>N07XX15</b>	<b>N07XX12</b>
<b>Indicació avaluada (data d'autorització)</b>	<p><b>EMA (juliol 2011; aprovació en circumstàncies excepcionals):</b> per al tractament de l'amiloidosi transtiretina en pacients adults amb polineuropatia simptomàtica en estadi 1 per retardar l'alteració neurològica perifèrica</p> <p><b>EMA (desembre 2019):</b> opinió positiva per al tractament de l'amiloidosi transtiretina hereditària o de tipus salvatge en pacients adults amb cardiomiopatia (ATTR-CM)</p> <p><b>FDA (maig 2019):</b> per al tractament de la cardiomiopatia causada per amiloïdosi mitjançada per transtiretina (ATTR-CM)</p>	<p><b>EMA (juliol 2018):</b> per al tractament de polineuropatia en estadi 1 o estadi 2 en pacients adults amb amiloïdosi familiar per transtiretina.</p> <p><b>FDA (maig 2018):</b> per al tractament de la polineuropatia de l'amiloidosi hereditària transtiretina en adults</p>	<p><b>EMA (agost 2018); FDA (octubre 2018):</b> per al tractament de l'amiloidosi hereditària per transtiretina en pacients adults amb polineuropatia en estadi 1 o 2</p>
<b>Tipus d'autorització regulatòria</b>	<b>Orfe</b>	<b>Orfe</b>	<b>Orfe</b>
<b>Condicions de finançament (data de finançament)</b>	Finançament de la indicació autoritzada sense restriccions addicionals (01.12.2013)	Pendent de finançament	Pendent de finançament
<b>Condicions de prescripció i dispensació</b>	<b>Ús hospitalari</b>	<b>Ús hospitalari</b>	<b>Ús hospitalari</b>

Es recomana consultar la fitxa tècnica [tafamidís](#), [inotersèn](#) i [patisiran](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

## 4. Resum d'eficàcia, seguretat i cost comparats<sup>(4,11,12)</sup>

### 4.1. Quina evidència mostren els fàrmacs tafamidís, inotersèn i patisiran per al tractament de l'amiloidosi transtiretina hereditària?

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de desembre de 2019.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de tafamidís, inotersèn i patisiran per al tractament de l'ATTR prové dels estudis que es mostren a la taula 3.

**Taula 3. Característiques dels assaigs clínics inclosos en l'avaluació de tafamidís, inotersèn i patisiran**



Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal i tipus d'anàlisi
<b>Tafamidís</b>						
Fx-005	ACA fase II/III, aleatoritzat (1:1), CD, controlat amb PBO	125 pacients amb hATTR estadi 1 de 18 a 75 anys amb mutació val30Met i neuropatia perifèrica o autonòmica i Karnofsky $\geq$ 50	18 mesos	Tafamidís (N = 64)  20 mg/ dia via oral	PBO (N = 61)	% de responsius en NIS-LL  Canvi respecte al basal en el qüestionari Norfolk QoL-DN  Anàlisi d'eficàcia per ITT i EE
<b>Inotersèn</b>						
NEURO - TTR	ACA fase II/III, aleatoritzat (2:1), CD, controlat amb PBO  Estratificació: estadi de la malaltia, mutació TTR (val30met vs. no val30met) i tractament previ amb estabilitzadors	172 pacients amb hATTR estadi 1 (65,7%) i 2 (34,3%) de 18 a 82 anys amb una puntuació mNIS+7 entre 10 i 130 amb mutació TTR confirmada. Els pacients podien haver rebut tractament previ amb tafamidís o diflunisal	15 mesos	inotersèn (N = 112):  300 mg/set  (excepte primera set 3 dosis)  Suplement de vit. A  Via sc	PBO (N = 77)  Suplement de vit. A	Canvi respecte al basal de la puntuació mNIS+7  Canvi respecte al basal en la puntuació Norfolk QoL-DN  Aproximació seqüencial predefinida i mNIS+7 com a primera variable a valorar  Anàlisi d'eficàcia per FAS
<b>Patisiran</b>						
APOLLO	ACA fase III, aleatoritzat (2:1), CD, controlat amb PBO  Estratificació: puntuació mNIS+7 (< 50 o $\geq$ 50), mutació TTR (val30met vs. no val30met) i tractament previ amb estabilitzadors	225 pacients amb hATTR estadi 1 (46%) i 2 (53%) de 18 a 85 anys amb una puntuació mNIS+7 entre 5 i 130 amb mutació TTR confirmada. Els pacients podien haver rebut tractament previ amb tafamidís o diflunisal	18 mesos	Patisiran (N = 148)  0,3mg/kg cada 3 setmanes  Suplement de vit. A  Via iv  Necessitat de premedicació per evitar reaccions al lloc d'injecció	Placebo (N = 77)  Necessitat de premedicació per evitar reaccions al lloc d'injecció	Canvi respecte al basal de la puntuació mNIS+7  Anàlisi per mITT

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **EE:** eficàcia avaluable; **hATTR:** amiloïdosi transtiretina hereditària; **FAS:** de l'anglès, *full analysis set*; **ITT:** intenció de tractar; **iv:** intravenós; **mITT:** intenció de tractar modificat; **mNIS+7:** escala d'afectació neuropàtica modificada; **NIS-LL:** escala d'afectació neuropàtica de membres inferiors; **PBO:** placebo; **sc:** subcutani; **set:** setmana.

No es van incloure pacients que haguessin rebut un trasplantament previ o pacients amb afectació cardíaca valorada amb un NYHA  $\geq$  3. En el cas de l'estudi APOLLO, també es van excloure els pacients amb diabetis tipus I i II.

Els estudis NEURO-TTR i APOLLO van establir un subgrup de pacients amb afectació cardíaca els quals complien els criteris següents:

- Gruix de la paret del ventricle esquerre  $\geq$  13 mm.
- Sense antecedents d'hipertensió.

En aquestes subpoblacions es van valorar variables relacionades amb l'afectació cardíaca majoritàriament de manera exploratòria.

A la taula següent es descriuen les variables principals i secundàries més rellevants utilitzades als estudis.

**Taula 4. Variables principals i secundàries rellevants emprades als estudis pivots de tafamidís, inotersèn i patisiran**

Variables		Fx-005 (Tafamidís)	NEURO- TTR (Inotersèn)	APOLLO (Patisiran)
<b>NIS-LL</b>	Escala de discapacitat neuropàtica d'extremitats inferiors (NIS-LL) amb un rang de puntuació que oscil·la entre 0 (normal) i 88 (afectació total). Es va definir com a pacient responsiu el que presentava una millora o una estabilització (canvi de 0 a < 2 punts) de la puntuació de l'escala NIS-LL als 18 mesos de l'inici del tractament. Un augment de la puntuació $\geq 2$ es va considerar "empitjorament clínicament rellevant"	Coprimària		
<b>mNIS+7 Ionis</b>	Escala d'afectació neuropàtica +7 modificada: formada per dues puntuacions compostes [NIS <i>composite score</i> (amb un màxim de 244 punts) i la puntuació composta modificada +7 (màxim 102,32 punts)], amb una puntuació entre -22,3 i 346,3. Avaluada dominis de força, reflexos, sensibilitat, conducció nerviosa i funció autonòmica. Una major puntuació indica una major afectació		Coprimària	
<b>mNIS+7 Alnylam</b>	Escala d'afectació neuropàtica +7 modificada: mesura composta de la polineuropatia motora, sensorial i autonòmica que inclou valoracions de la força motora i els reflexos, proves sensorials quantitatives, estudis de conducció nerviosa i pressió arterial postural, amb puntuacions entre 0 i 304 punts. Una major puntuació indica una major afectació			Variable principal
<b>Norfolk QoL-DN</b>	El qüestionari Norfolk QoL-DN de qualitat de vida inclou dominis relatius a la funció nerviosa de fibres fines, fibres gruixudes i la funció autonòmica, els símptomes i les activitats de la vida diària, amb puntuacions totals situades entre -4 i 136, en què una major puntuació indica una pitjor qualitat de vida	Coprimària	Coprimària	Variable secundària
<b>IMCm</b>	Avaluacions nutricionals mitjançant l'índex de massa corporal modificat (IMCm, és a dir, l'IMC multiplicat per l'albumina sèrica en g/L)	Altres criteris de valoració	Variable secundària	Variable secundària

En general, els estudis pivots es consideren ben dissenyats. El nombre de pacients inclosos és adequat tenint en compte que es tracta d'una malaltia minoritària. En canvi, la durada dels estudis no permet valorar l'eficàcia i seguretat a llarg termini d'inotersèn i patisiran. Tafamidís disposa de dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini dels pacients en seguiment dels estudis pivots, on es demostra que el perfil de seguretat i l'eficàcia es mantenen al llarg del temps (29).

Les variables principals també es consideren adequades per reflectir la condició dels pacients i per detectar la progressió de la malaltia. El NIS-LL és un dels dominis mesurats a l'escala NIS que es va desenvolupar i validar específicament per a la neuropatia diabètica.

El domini NIS-LL avalua la debilitat muscular i la pèrdua sensitiva a les extremitat inferiors dels pacients i ha estat àmpliament utilitzada en estudis presentats a registre en pacients amb neuropatia diabètica. L'escala NIS+7 modificada (mNIS+7) va ser dissenyada específicament per avaluar el deteriorament de la polineuropatia en pacients amb amiloïdosi hATTR; les modificacions introduïdes incrementen la sensibilitat i el rang dinàmic de la puntuació per tal de poder millorar la mesura de la progressió en un grup heterogeni de pacients.

A l'assaig APOLLO es va utilitzar una escala mNIS+7 lleugerament diferent que la de l'estudi NEURO-TTR (anomenada mNIS+7 Ionis). Aquestes diferències dificulten la realització de comparacions entre estudis.

D'altra banda, el qüestionari Norfolk QoL-DN és un instrument validat en pacients amb neuropatia diabètica que permet conèixer de quina manera afecta la neuropatia a la funcionalitat del pacient.

## 4.2. Quina eficàcia han mostrat els fàrmacs tafamidís, inotersèn i patisiran enfront dels comparadors?(4,11,12)

### Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques basals dels pacients inclosos estan ben balancejades entre grups. A continuació, es presenta una taula amb les característiques principals.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos

	Fx-005		NEURO-TTR		APOLLO	
	PBO (N = 61)	Tafamidís (N = 64)	PBO (N = 60)	Inotersèn (N = 112)	PBO (N = 77)	Patisiran (N = 148)
<b>Edat mediana; anys (DE o rang)</b>	38,4 (12,9)	39,8 (12,7)	59,5 (14,05)	59 (12,53)	63 (34-80)	62 (24-83)
<b>Homes; N (%)</b>	26 (42,6%)	32 (50%)	41 (68,3)	77 (68,8)	58 (75)	109 (74)
<b>NIS-LL</b>	11,4 (13,5)	8,4 (11,4)				
<b>mNIS+7; mediana (DE)</b>			74,75 (39)	79,16 (36,96)	74,61 (37)	80,93 (41,51)
<b>Norfolk QoL-DN; mediana (DE)</b>	30,8 (26,7)	27,3 (24,2)	48,68 (26,75)	48,22 (27,5)	<b>55,5 (24,3)</b>	<b>59,6 (28,2)</b>
<b>Estadi de la malaltia; n (%)</b>						
<b>Estadi 1</b>	61 (100)	64(100)	42 (70)	74 (66,1)	37 (48,1)	67 (45,3)
<b>Estadi 2</b>			18 (30)	38 (33,9)	39 (50,6)	81 (54,7)
<b>Mutació TTR val30met; N (%)</b>	61 (100)	64(100)	33 (55)	56 (50)	40 (51,9)	56 (37,8)

<b>Sí</b>			27 (45)	56 (50)	37 (48,1)	92 (62,2)
<b>No</b>						
<b>Tractament previ amb estabilitzadors; N (%)</b>						
<b>Sí</b>			36 (60)	63 (56,3)	41 (53,2)	78 (52,7)
<b>No</b>			24 (40)	49 (43,8)	36 (46,8)	70 (47,3)
<b>Presència de cardiomiopatia; N (%)</b>						
			33 (55)	75 (66,4)	36 (46,8)	90 (60,8)

### Tafamidís

A l'estudi pivot Fx-005 es van incloure pacients en llista d'espera per rebre un trasplantament hepàtic. Aquest fet va ser rellevant perquè va condicionar la pèrdua d'un percentatge elevat de pacients similar entre els dos grups de tractament. És important destacar que els pacients del grup placebo presentaven formes més greus de la malaltia en comparació amb el grup tafamidís (puntuació basal NIS-LL 11,4 i 8,4, respectivament). El 58% dels pacients inclosos a l'assaig eren d'un centre de Portugal i van obtenir millors taxes de resposta que els pacients provinents d'altres països. L'amplia experiència d'aquest centre en particular podria haver contribuït a reclutar un major nombre de pacients d'inici primerenc, com reflecteix la diferent durada mitjana de la malaltia en entrar en l'assaig entre els pacients d'aquest centre i de la resta.

### Inotersèn

A l'assaig NEURO-TTR es van incloure pacients amb un total de 27 mutacions diferents, la mutació majoritària va ser la val30Met. S'ha de destacar que un 58% dels pacients havien rebut tractament previ amb tafamidís o diflunisal, i el percentatge de pacients en estadi 2 de la patologia és lleugerament superior a la branca d'inotersèn que a la branca placebo. A més, una major proporció de pacients que van rebre inotersèn presentaven cardiomiopatia (67% davant de 55%) i van tenir una major durada de la malaltia des de l'inici dels símptomes (mitjana, 48 davant de 34 mesos) en comparació amb els pacients que van rebre placebo.

### Patisiran

A l'assaig APOLLO es van incloure pacients amb un total de 39 mutacions diferents, la mutació majoritària va ser la val30Met (un 82% dels pacients espanyols inclosos). S'observen diferències entre grups en determinades característiques basals relacionades amb el genotip i la subpoblació amb cardiomiopatia. Així, un 62,2% dels pacients de la branca patisiran presentaven mutacions diferents a la val30Met davant d'un 48,1% dels pacients de la branca placebo, i un 61% davant d'un 47% presentaven afectació cardíaca amb patisiran i placebo, respectivament. Aquestes diferències es podrien explicar per la presència d'un 12% més de població asiàtica a la branca patisiran. No obstant això, els resultats obtinguts en aquests subgrups de pacients van ser consistents en ambdós braços amb un benefici clínic similar.

## Resultats

A continuació es presenta una taula amb els resultats més rellevant dels tres estudis pivot.

**Taula 6. Resultats d'eficàcia dels estudis pivot**

		Braç placebo	Braç intervenció	RAR (IC 95%)	P
<b>NIS-LL/mNIS+7</b>					
Fx-005 tafamidís (ITT)	Responsius segons NIS-LL (IC 95%)	(n = 61) 29,5% (18,1; 41,0)	(n = 64) 45,3% (33,1; 57,5)	+15,8% (-0,9; +32,5)	0,07
Fx-005 tafamidís (EE)	responsius segons NIS-LL (IC 95%)	(n = 42) 38,1% 23,4-52,8	(n = 45) 60,0% (45,7-74,3)	+21,9% (1,4; 42,4)	0,041
NEUROTTR Inotersèn	Canvi d'mNIS+7 a la setmana 66 respecte al basal (IC 95%)	(n = 60) 25,5 (20,2; 30,8)	(n = 112) 5,8 (1,6; 10)	-19,7 (-26,4; -13,0)	< 0,001
APOLLO Patisiran (mITT)	Canvi d'mNIS+7 als 18 mesos respecte al basal (EMM o IC 95%)	(n = 77) 28,0 (2,6)	(n = 148) -6,0 (1,7)	-34,0 (-39,9; -28,1)	< 0,001
<b>Norfolk-QoL-DN</b>					
Fx-005 tafamidís (ITT)	Norfolk QoL. Mediana (DE). Canvi respecte al basal (IC95%)	(n = 61) 7,2 (2,4) (2,6;-11,9)	(n = 64) 2,0 (2,3) (-2,6; -6,6)	-5,2 (3,3) (-11,8; +1,3)	0,12
Fx-005 tafamidís (EE)	Norfolk QoL. Mediana (DE). Canvi respecte al basal (IC 95%)	(n = 42) 8,9 (3,1) (2,8;15,0)	(n = 45) 0,1 (3,0) (-5,8; 6,0)	-8,8 (4,3) (-0,2; -17,4)	0,045
NEUROTTR Inotersèn	Canvi de Norfolk QoL-DN (IC 95%)	(n = 60) 12,7 (7,4; 17,9)	(n = 112) 1,0 (-3,2; 5,2)	-11,7 (-18,3; -5,1)	< 0,001
APOLLO Patisiran (mITT)	Canvi Norfolk QoL-DN. Mediana (EMM o IC 95%)	(n = 77) 14,4 (2,7)	(n = 148) -6,7 (1,8)	-21,1 (-27,2; -15,0)	< 0,001
<b>Resultats d'interès</b>					
<b>IMCm</b>					
Fx-005 tafamidís (ITT)	Diferència en IMCm als 18mesos (DE)	(n = 61) -33,8 (11,83)	(n = 64) 39,3 (11,54)		< 0,0001
APOLLO Patisiran (mITT)	Diferència en IMCm mediana (DE)	(n = 77) -119 (214,5)	(n = 148) -3,7 (9,6)	116 (82-149)	< 0,001
<b>TTR sèric</b>					
Fx-005 tafamidís (ITT)	Estabilització TTR als 18 mesos (SE)	(n = 61) 0% (0/44)	(n = 64) 97,9% (47/48)	97,9%	< 0,0001
NEUROTTR inotersèn	Reducció		70% (mediana entre les setmanes 13-65)		
APOLLO Patisiran	Reducció		81% (mediana durant 18 mesos)		

**EE:** eficàcia avaluable; **EEM:** error estàndard de la mitjana; **ITT:** anàlisi per intenció de tractat; **IMCm:** índex de massa corporal modificat.

## Tafamidís

El tractament amb tafamidís no va mostrar una millora en la progressió de la malaltia ni en la qualitat de vida relacionada amb la neuropatia en l'anàlisi d'eficàcia per ITT. Aquesta anàlisi va considerar com a pacients no responsius aquells que abans dels 18 mesos van interrompre el tractament per sotmetre's a un trasplantament hepàtic, per la qual cosa es considera l'anàlisi més conservadora. Per contra, a l'anàlisi avaluable predefinida s'inclouen els pacients que van completar els 18 mesos de tractament, on tafamidís va mostrar diferències estadísticament significatives.

Aquests resultats es van mantenir en l'estudi d'extensió Fx-006 on els pacients que van completar l'estudi pivot van rebre 12 mesos de tractament addicionals amb tafamidís. L'anàlisi per ITT va mostrar que els 38 pacients del grup tafamidís van mantenir els resultats obtinguts en els primers 18 mesos. En els 33 pacients del grup placebo, que van passar a ser tractats amb tafamidís, es van presentar millores en totes les variables excepte en la de fibres grans i fibres petites.

## Inotersèn

Els resultats de la variable coprimària mostren una millora estadísticament significativa tant de la progressió de la polineuropatia com de la qualitat de vida relacionada amb la neuropatia (vegeu la taula 6), aquestes millores es consideren estadísticament i clínicament rellevants. Les millores en la qualitat de vida es van relacionar, principalment, amb el funcionament físic i la neuropatia de fibres grans, activitats de la vida diària i dominis de símptomes.

Ambdues variables coprimàries es van analitzar amb el mètode MMRM (de l'anglès, *mixed effects model with repeated measures*). Aquest mètode es considera que pot sobreestimar els resultats obtinguts, ja que la majoria de les discontinuacions eren conseqüència d'efectes adversos. Per demostrar la robustesa dels resultats obtinguts es van realitzar una sèrie d'anàlisis de sensibilitat que tractaven les dades mancants de maneres diferents. Els resultats obtinguts per les diferents anàlisis de sensibilitat eren consistents entre ells i van confirmar la validesa dels resultats.

En general, les diferències obtingudes en les variables coprimàries es van mantenir en els diferents subgrups analitzats, sobretot amb l'escala mNIS+7 on les diferències van continuar sent estadísticament significatives en tots els subgrups.

La mesura farmacodinàmica on s'avalua la reducció respecte al nivell basal de TTR sèric recolza els resultats obtinguts en les variables coprimàries, amb una disminució del 74,03% a la setmana 65 en la branca inotersèn. La reducció sèrica es pot considerar un indicador de la resposta al tractament en aquesta patologia.

Es van valorar variables cardíaques en una subpoblació de l'estudi pivot anomenada CM-ECHO i formada per un 62% de la població d'estudi. No es van observar diferències entre grups en la GLS (de l'anglès, *Global Longitudinal Strain*) o d'altres paràmetres cardíacs exploratoris.

L'estudi d'extensió (CS3) va demostrar que l'alentiment de la malaltia del grup tractat amb inotersèn es mantenia al llarg del temps. No obstant això, els pacients que prèviament van rebre placebo a l'estudi NEURO-TTR van experimentar un benefici menor en mNIS+7 i Norfolk QoL-DN que els pacients que van començar inotersèn abans, i van romandre amb aquest tractament a l'estudi d'extensió. Aquest fet suggereix que es podria obtenir un millor benefici si el tractament s'inicia de manera primerenca.

## **Patisiran**

Patisiran ha mostrat una millora en la progressió de la polineuropatia que s'observa des dels 9 mesos de tractament i sembla que augmenti en el temps. Als 18 mesos, el 56% dels pacients que van rebre patisiran van tenir una millora de la polineuropatia mesurada com una menor puntuació amb l'escala mNIS+7 respecte a l'inicial. Aquesta millora també es veu reflectida en la qualitat de vida mesurada mitjançant diverses escales com la Norfolk QoL-DN, l'Euro QoL i l'escala que avalua l'afectació del sistema nerviós autònom COMPASS-31 (31).

Aquestes diferències observades en les variables més rellevants són consistents entre els diferents components de les escales i en els subgrups estudiats, així com en els resultats de les variables secundàries (la velocitat de la marxa, l'estat nutricional i els símptomes autònoms), i es consideren estadísticament i clínicament rellevants. A més, es va determinar la robustesa dels resultats obtinguts amb diversos estudis de sensibilitat.

El tractament amb patisiran va mostrar una reducció de la TTR sèrica de 87,8% als 18 mesos de tractament; aquest fet consolida els resultats obtinguts en les variables clíniques més rellevants.

En el subconjunt de pacients amb miocardiopatia, el tractament amb patisiran es va associar amb una milloria en el GLS, el gruix de la paret ventricular esquerra i els nivells de pèptid NT-proBNP en comparació amb el placebo als 18 mesos de tractament. No obstant això, les mesures són exploratòries, estan fora del test estadístic jerarquitzat predefinit i es desconeix si representen un benefici clínic directe per al pacient.

Les dades de l'anàlisi intermèdia de l'estudi d'extensió en marxa semblen indicar un benefici sostingut al llarg del temps.

### **4.3. Quin és el perfil de seguretat dels fàrmacs tafamidís, inotersèn i patisiran? (4,11,12)**

Les dades clíniques globals de tafamidís reflecteixen l'exposició de 127 pacients amb polineuropatia amiloïdòtica per TTR que han rebut diàriament un dosi de 20 mg durant una mitjana de 538 dies (interval entre 15 i 994 dies). Les dades de seguretat d'inotersèn deriven d'un total de 113 pacients amb hATTR, dels quals 112 van rebre com a mínim un dosi d'inotersèn (300 mg una vegada a la setmana). El 69,6% (N = 112) i el 42,9% (N = 69) dels malalts van estar exposats al fàrmac com a mínim 1 i 2 anys, respectivament. La seguretat de patisiran s'ha avaluat en 211



pacients amb hATTR que han estat exposats al fàrmac i, d'aquests, un total de 101 han estat exposats un període superior o igual a 2 anys.

A continuació es presenten diverses taules del perfil de seguretat de tafamidís, inotersèn i patisiran.

Estudi	Fx-005	NEURO-TTR	APOLLO
Principi actiu	Tafamidís/placebo	Inotersèn/placebo	Patisiran/placebo
Esdeveniments adversos comuns	<p>Diarrea 26,2% / 17,5%</p> <p>Infecció del tracte urinari 23,1% / 12,7%</p> <p>Dolor a les extremitats 16,9% / 9,5%</p> <p>Dolor abdominal 12,3% / 3,2%</p> <p>Miàlgia 7,7% / 3,2%</p> <p>Infeccions vaginals 6,2% / 1,6%</p>	<p>Nàusea 35(31) / 7(12)</p> <p>Mal de cap 26(23) / 7(12)</p> <p>Pirèxia 22(20) / 5(8)</p> <p>Vòmits 17(15) / 3(5)</p> <p>Anèmia 15(13) / 2(3)</p> <p>Trombocitopènia 15(13) / 1(2)</p> <p>Disminució del nombre de plaquetes 60(54) / 8(13)</p>	<p>Edema perifèric 44 (30) / 17 (22)</p> <p>Reaccions relacionades amb la infusió 28(19) / 7(9)</p>

### Esdeveniments adversos més freqüents

<b>Tafamidís</b>	La majoria d'esdeveniments adversos van ser de lleus a moderats, principalment en forma d'infeccions urinàries, diarrea, cefalea, dolor a les extremitats i vòmits.
<b>Inotersèn</b>	Nàusees, pirèxia, mal de cap, vòmits, anèmia, trombocitopènia i recomptes reduïts de plaquetes. La taxa de reaccions al lloc d'injecció va ser de l'1,1% de totes les injeccions en pacients que van rebre inotersèn. La majoria (97%) van ser de gravetat lleu, i cap pacient no va interrompre a causa de reaccions al lloc de la injecció.
<b>Patisiran</b>	<p>El 97% dels pacients de cada grup dins l'estudi pivot van informar d'esdeveniments adversos (EA). Els esdeveniments adversos més freqüents en el grup patisiran que en el grup placebo van ser els edemes perifèrics (30% vs. 22%) i reaccions relacionades amb la infusió (19% vs. 9%). Els símptomes de la reacció relacionats amb la infusió incloïen mal d'esquena, envermelliment, nàusees, dolor abdominal, mal de cap, artràlgia i dispnea. Alguns d'aquests esdeveniments va ser associat amb les premedicacions prèvies a les infusions.</p> <p>En referència als esdeveniments cardíacs, la proporció de pacients amb EA va ser de 28,4% en el grup de patisiran i 36,4% en el grup placebo. Els EA cardíacs reportats en ≥ 5% dels pacients de qualsevol grup van ser la fibril·lació auricular (8,8% patisiran, 6,5% placebo), el bloqueig atrioventricular de primer grau (0% patisiran, 5,2% placebo), insuficiència cardíaca (4,7% patisiran, 5,2% placebo) i taquicàrdia supraventricular (1,4% patisiran, 6,5% placebo).</p>

### Esdeveniments adversos greus

<b>Tafamidís</b>	El nombre de pacients que van experimentar un esdeveniment advers greu en l'estudi pivot va ser similar en tots dos grups. Els esdeveniments adversos greus possiblement relacionats amb el tractament van ser les infeccions urinàries i la urticària en el grup tafamidís, i l'anèmia, síncope i vòmits en el grup placebo.
<b>Inotersèn</b>	La trombocitopènia i la glomerulonefritis van ser els esdeveniments adversos greus més freqüents al grup d'inotersèn. Arran d'aquests esdeveniments es va implementar un monitoratge més freqüent de plaquetes i de funció renal en l'estudi pivot.
<b>Patisiran (17)</b>	<p>La freqüència d'esdeveniments adversos greus va ser del 37% en el grup patisiran i del 40% en el grup placebo; aproximadament un terç dels pacients van experimentar qualsevol tipus d'esdeveniment advers greu.</p> <p>La proporció de pacients amb EA greus dins dels esdeveniments cardíacs (13,5%</p>



	<p>patisiran; 13,0% placebo) va ser similar en els 2 grups de tractament. No obstant això, es va realitzar una anàlisi addicional dels EA greus cardíacs que van causar hospitalitzacions o morts. El 12,2% (N = 18) dels pacients del grup patisiran i el 13% (N = 10) del grup placebo van informar de com a mínim una hospitalització o mort per EA greu per un esdeveniment cardíac, amb una taxa d'esdeveniments d'1,0 en el grup patisiran i 1,5 al grup placebo.</p> <p>Els EA greus cardíacs informats en ≥ 2% dels pacients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En el grup patisiran tenien bloqueig atrioventricular complet en un 2% (3 pacients), insuficiència cardíaca i insuficiència cardíaca congestiva en un 2,0% (3 pacients) cadascun.</li> <li>• En el grup placebo tenien insuficiència cardíaca i insuficiència cardíaca congestiva en un 2,6% (2 pacients).</li> </ul>
--	--

### Morts

<b>Tafamidís</b>	Cinc pacients van morir durant l'estudi pivot (2 en el grup tafamidís i 3 en el grup placebo), tots ells per complicacions degudes al trasplantament hepàtic. Cal destacar que els pacients sotmesos a un trasplantament hepàtic van abandonar la medicació d'estudi abans del trasplantament.
<b>Inotersèn</b>	Es van informar de cinc morts durant l'estudi, totes en el grup inotersèn. Quatre morts es van considerar relacionades amb la progressió de la malaltia i una mort es va considerar possiblement relacionada amb inotersèn a causa d'una hemorràgia intracranial mortal associada amb trombocitopènia greu. Aquesta mort va succeir prèviament a l'inici del monitoratge de rutina.
<b>Patisiran</b>	La mort es va produir en set pacients (5%) en el grup patisiran i en sis pacients (8%) en el grup placebo. Totes les morts dins del grup de patisiran (tots del subgrup de pacients amb malaltia cardiovascular) van ser de naturalesa cardiovascular. Tres morts del grup placebo es van produir en el subgrup de pacients amb malaltia cardiovascular, cap de les quals per causes cardíques. Cap de les morts es va relacionar amb el tractament farmacològic. La taxa de mort observada en el grup patisiran (3,20 morts per cada 100 pacients-anys) és inferior a la taxa del grup placebo (6,24 per 100 pacients-anys); el nombre previst d'èxits en pacients diagnosticats amb hATTR oscil·la entre 3 i 6 morts per cada 100 pacients-any.

### Discontinuacions per esdeveniments adversos

<b>Tafamidís</b>	L'abandonament per esdeveniments adversos va ser similar entre els grups de tractament, 4 pacients (6,2%) al braç de tafamidís i 3 pacients (4,8%) al braç placebo.
<b>Inotersèn</b>	La majoria dels pacients aleatoritzats (80,3%) van completar el tractament d'estudi segons el protocol. La proporció de subjectes que van suspendre el tractament d'estudi va ser més alta en el grup inotersèn (23,0%) en comparació amb el grup placebo (13,3%), degut principalment a esdeveniments adversos. En el grup inotersèn, més d'un terç van suposar la interrupció permanent del tractament d'estudi i es van associar amb trombocitopènia (4 subjectes inotersèn) o glomerulonefritis (2 subjectes inotersèn).
<b>Patisiran</b>	Un 4,7% de pacients amb patisiran i un 14,3% de pacients amb placebo van interrompre l'estudi abans dels 18 mesos de tractament. Les diferències en els motius per a la interrupció van incloure esdeveniment adversos (9% de placebo vs. 2% de pacients amb patisiran) i progressió de la malaltia (5% de placebo vs. < 1% de pacients amb patisiran). Els esdeveniments adversos que van conduir a la suspensió del tractament en dos o més pacients van ser insuficiència cardíaca (dos pacients [1%] del grup patisiran) i lesió renal aguda (dos pacients [3%] del grup placebo).

### Altres esdeveniments adversos d'interès

Es van notificar la presència d'anticossos antifàrmac després del tractament amb inotersèn i patisiran. En cap dels casos es va veure afectada l'eficàcia o seguretat del tractament.

## Contraindicacions, precaucions i interaccions

És recomana consultar la fitxa tècnica [tafamidís](#), [inotersèn](#) i [patisiran](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

## Pla de gestió de riscos

Tafamidís no requereix de pla de gestió de riscos. Actualment, només es troba disponible públicament el Pla de gestió de riscos de patisiran, on s'inclouen com a riscos identificats i potencials les reaccions relacionades amb la infusió, les conseqüències del dèficit de vitamina A, la hipersensibilitat greu i les alteracions hepàtiques.

Inotersèn també requereix del seguiment establert en el Pla de farmacovigilància i són especialment rellevants els processos immunològics i proinflamatoris relacionats amb els oligonucleotids antisentit, com la trombocitopènia, la glomerulonefritis i altres alteracions de la funció renal.

## 4.4. Quin és el cost i l'impacte pressupostari del tractament?

### Cost del tractament

A la taula 7, es presenten els costos del tractament amb tafamidís, inotersèn i patisiran.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. Malgrat això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

No s'han tingut en compte els costos indirectes de la suplementació de vitamina A oral diària d'inotersèn i de patisiran, la premedicació recomanada abans de cada infusió de patisiran ni el monitoratge recomanat de plaquetes (setmanal) i renal (cada 2-3 setmanes) d'inotersèn.

Taula 7. Cost de tafamidís, inotersèn i patisiran

	TAFAMIDÍS	INOTERSÈN	PATISIRAN
<b>Presentació</b>	Vyndaqel® 20mg 30 càpsules	Tegsedì® 284 mg 4 xeringues precarregades	Onpattro® 10 mg 1 vial 2 mg/ml
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	11.082,24 € / 1 càpsula 369,41€	23.243,61 € / 1 xeringa precarregada 5.810,90 €	8.529,41 €
<b>Posologia</b>	20 mg/24 h	284 mg cada setmana	300 mcg/kg cada 3 setmanes Si pes ≥ 100 kg: 30 mg

<b>Cost mensual (30 dies)</b>	11.082,24 €	1.136 €	17.058,8 € (pes ≤ 67 kg) 25588,23 (pes > 67 kg)
<b>Cost anual tractament</b>	134.833,90 €/any	302.166,80 €/any	Si pes ≤ 67kg: 2 vials: 296.498,54 €/any Si pes >67kg: 3 vials: 444.747,81 €/any

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), maig 2020 (PVL notificat + IVA4%) – RD% .

¥ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

La prevalença a Europa de l'hATTR està dirigida per a les zones endèmiques de Portugal, Suècia i Itàlia, a Espanya, està dirigida per Balears i Huelva; per aquests motius és complex determinar el nombre de pacients susceptible a rebre tractament a Catalunya (zona no endèmica). No obstant això, i segons les dades proporcionades pels experts clínics consultats, s'estima que la població diana anual de candidats als tractaments autoritzats per l'hATTR seria de 40 pacients en l'àmbit del SISCAT.

Actualment, tenim 11 pacients tractats amb tafamidís que han suposat una despesa de 885.623 € l'any 2019.

Si considerem que la resta de pacients es troben en estadi 2 de la patologia, el tractament amb inotersèn o patisiran dels 29 pacients restants suposaria un impacte pressupostari d'entre 8.598.457,66 €/ any a 12.897.686,49 €/ any, segons el medicament i el pes del pacient.

## 5. Aplicabilitat

### El comparador utilitzat als estudis és adequat?

En els tres estudis pivot que van donar lloc a l'autorització de tafamidís, inotersèn i patisiran es va considerar justificable la utilització de placebo com a grup control. En el moment del desenvolupament clínic de tafamidís no hi havia altres alternatives terapèutiques autoritzades per a l'hATTR. En el cas d'inotersèn i de patisiran, es va considerar adequada la utilització de placebo com a comparador, atès que tafamidís només estava autoritzat a Europa i per a pacients amb estadi 1 de la patologia. A més, el desenvolupament clínic d'inotersèn i patisiran es va realitzar en paral·lel de manera que la comparació directa entre ells no era possible.

### La variable principal de l'estudi és la idònia?

Les variables principals utilitzades als estudis es consideren adequades per reflectir l'estat clínic i l'evolució del pacient. Els resultats amb l'escala mNIS+7 han demostrat la seva validesa i la seva reproductibilitat en estudis de fase III. Així mateix, ha mostrat una bona correlació amb l'escala

Norfolk QoL-DN. Malgrat això, aquestes escales només s'utilitzen en el marc dels assaigs clínics; a la pràctica clínica habitual, les escales utilitzades més àmpliament en el seguiment dels pacients són la NIS i el test de la marxa de dos minuts recolzades per troballes electrofisiològiques. A més, és important ressaltar que els pacients amb hATTR es valoren per equips multidisciplinaris.

### **Quins són els resultats de qualitat de vida del tractament?**

Els canvis en la qualitat de vida dels pacients amb hATTR es van avaluar amb el qüestionari Norfolk QoL-DN i també amb qüestionaris de qualitat de vida generals com l'EQ-5D-5L (APOLLO) i SF-36 (NEURO-TTR).

El Norfolk QoL-DN és un qüestionari que valora els resultats informats pels pacients que mesuren l'impacte de la neuropatia en el seu estat funcional. En pacients amb amiloïdosi, el qüestionari ha demostrat una correlació moderada-alta amb la funció neurològica i una fiabilitat acceptable.

Els resultats de la variable es mostren a la taula 6.

### **Els resultats d'eficàcia són clínicament rellevants?**

Malgrat que no s'hagi establert la diferència mínima clínicament important (en anglès, MCID) en cap de les dues escales emprades com a variables primàries i/o secundàries (mNIS+7 i Norfolk QoL-DN), es considera que els resultats obtinguts són estadísticament i clínicament rellevants en els pacients tractats amb inotersèn o patisiran.

A més a més, la millora de la qualitat de vida dels pacients en els braços d'intervenció semblaria indicar que el benefici clínic observat en les escales es tradueix en un benefici percebut pels pacients.

Els resultats obtinguts en pacients tractats amb inotersèn i patisiran demostren un alentiment de la progressió de la malaltia, però encara no es disposa de resultats a llarg termini per valorar-ne l'aturada o la regressió. La disminució de TTR sèrica observada com a variable farmacodinàmica en els estudis NEURO-TTR i APOLLO sembla un bon indicador de resposta al tractament. Es creu que una reducció important de TTR sèrica, al llarg del temps, podria aconseguir disminuir la neuropatia i millorar la funció cardíaca.

Les variables cardíaques, majoritàriament exploratòries, no van permetre arribar a una conclusió sobre l'eficàcia dels fàrmacs per al tractament de la cardiomiopatia de la subpoblació de pacients afectada. Malgrat que els pacients tractats amb patisiran o inotersèn mostren resultats favorables en les mesures ecocardiogràfiques i de l'NT-proBNP (patisiran) en comparació amb el grup placebo, és incerta la magnitud de l'efecte, així com la seva rellevància clínica en les variables dures com la mortalitat.

En el cas concret de tafamidís, les anàlisis principals d'eficàcia en pacients amb hATTR no mostren millores estadísticament significatives amb l'escala NIS-LL segurament perquè els pacients sotmesos a TH es van considerar no responsius. En l'anàlisi de sensibilitat avaluable per a eficàcia o EE es van excloure els pacients amb TH i es van observar diferències estadísticament significatives per a la variable coprimària.

Cal tenir present que una proporció rellevant dels pacients inclosos en l'estudi pivot estaven en llista d'espera per rebre un TH i que a mesura que apareixien donants compatibles discontinuaven l'estudi (el nombre de pacients trasplantats va ser similar en totes dues branques). Per aquests motius, els resultats obtinguts amb tafamidís s'han d'interpretar amb precaució.

Malgrat que s'han realitzat comparacions indirectes no ajustades entre els diversos fàrmacs autoritzats, aquestes són complexes i de difícil interpretació, ja que els criteris d'inclusió i la variable principal varia entre els estudis. És important destacar que les poblacions incloses als assaigs d'inotersèn i patisiran són semblants però amb diferències destacables, com per exemple, el percentatge de pacients amb estadi 2 de la patologia. Així mateix, les versions de l'escala mNIS+7 eren diferents entre estudis en l'avaluació de la funció autonòmica i en la puntuació de la conducció nerviosa.

### **La població dels estudis s'assemblen a la població del nostre entorn que podria rebre tractament amb aquest fàrmac?**

En general, la població inclosa als diferents estudis es considera extrapolable a la població del nostre entorn. No obstant això, manquen dades de pacients amb cardiopatia avançada, en estadis superiors a 2 de l'hATTR i hi ha experiència limitada en pacients que han rebut un trasplantament previ (30), cal disposar de més dades d'eficàcia i seguretat en aquests pacients.

Un percentatge rellevant de pacients inclosos als estudis NEURO-TTR i APOLLO havien rebut tractament previ amb estabilitzadors de la TTR, aquest fet és rellevant ja que representa la majoria de pacients que serien tributaris a rebre inotersèn i patisiran.

### **Quina és la seguretat comparada amb altres tractaments disponibles?**

A causa de la naturalesa crònica i progressiva de l'hATTR, s'espera un ús prolongat dels tractaments específics autoritzats per a la patologia. En aquest sentit, tafamidís té major experiència d'ús que inotersèn i patisiran ja que es troba comercialitzat a Europa des de l'any 2011. El perfil de seguretat de tafamidís es considera lleu o moderat i relacionat amb trastorns gastrointestinals i infeccions majoritàriament. Per altra banda, la seguretat d'inotersèn i patisiran prové principalment dels estudis pivot i, per tant, manquen dades de seguretat a llarg termini.

És important destacar que inotersèn mostra un perfil de seguretat semblant a altres oligonucleòtids antisentit amb la notificació de processos immunològics i proinflamatoris, com les trombocitopènies. Per aquest motiu es va establir un protocol de monitoratge específic per a la detecció precoç d'aquestes i evitar possibles complicacions relacionades. També es considera un risc important la glomerulonefritis, sobretot en pacients que presenten patologia renal a l'inici del tractament.

Respecte al perfil de seguretat de patisiran és important destacar les reaccions adverses relacionades amb la perfusió. Aquestes reaccions impliquen l'administració de premedicació per a disminuir-ne el risc, i també poden ser particularment rellevants en el context de l'administració domiciliària.

### **Hi ha incertesa en la població diana i en el potencial impacte pressupostari?**

La indicació autoritzada per als tres fàrmacs en el tractament de l'hATTR està definida principalment pels criteris d'inclusió i les característiques basals dels pacients dels assaigs pivot. Malgrat això, no es tenen en compte les mutacions genètiques, l'afectació cardíaca NYHA  $\geq 3$  ni el trasplantament hepàtic. Resten incertes, per tant, en les característiques de la població diana a rebre tractament, així com en el nombre de pacients tributaris.

No obstant això, des del 2014 fins al moment s'han enregistrat al registre de pacients i tractament de medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (RPT-MHDA) 15 pacients catalans tractats amb tafamidís, dels quals 11 segueixen actius. Tots ells van iniciar el tractament en estadi 1 de la patologia.

Tenint en compte que inotersèn i patisiran també tenen indicació en estadi 2, es creu que el nombre de pacients a tractar pot oscil·lar entre 20 i 60, i això genera incertesa en el potencial impacte pressupostari per al tractament de l'hATTR. No obstant això, Catalunya no és una zona endèmica per a l'amiloïdosi hereditària.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### Avaluacions d'altres organismes

Taula 8. Recomanacions d'altres organismes per a tafamidís, inotersèn i patisiran per al tractament de l'amiloidosi hereditària per transtiretina amb polineuropatia en estadi 1 o 2

<p><b>Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)</b></p>	<p>Espanya</p>	<p>08.08.2014: IPT tafamidís (Vyndaqel®). Tafamidís es presenta com a alternativa de tractament en pacients amb amiloïdosi per transtiretina amb polineuropatia en estadi 1. S'ha de considerar l'ús de tafamidís fonamentalment en aquells casos en què es prevegi un temps d'espera de trasplantament prolongat, o bé en els quals el trasplantament hepàtic no es consideri una opció adequada mentre el pacient es mantingui en estadi 1.</p> <p>Les dades d'eficàcia de tafamidís s'han obtingut fonamentalment en pacients amb la mutació V30M, per la qual cosa es recomana que, de moment i fins a l'arribada d'informació addicional, la consideració de tafamidís en mutacions diferents a aquesta sigui realitzada de manera individual.</p> <p>El tractament amb tafamidís s'ha d'acompanyar d'un seguiment que permeti avaluar-ne la resposta, i en cas de progressió de la malaltia, procedir a la seva suspensió i valorar altres opcions de tractament.</p>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b></p>	<p>Anglaterra</p>	<p>02.05.2019 i 14.08.2019: inotersèn i patisiran. Es recomana per al tractament d'adults amb amiloïdosi transtiretina amb polineuropatia en estadis 1 i 2. La recomanació està lligada a un acord d'entrada gestionat.</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b></p>	<p>Escòcia</p>	<p>13.05.2013: tafamidís. No es recomana el seu ús a NHS Escòcia. 12.08.2019 i 10.06.2019: inotersèn i patisiran. Es recomana la seva inclusió a NHS Scotland per al tractament de la polineuropatia en estadi 1 i 2 en pacients adults amb amiloïdosi hereditària per transtiretina.</p>
<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b></p>	<p>Canadà</p>	<p>20.12.2019 i 25.07.2019: inotersèn i patisiran. Es recomana la seva inclusió per al tractament de la polineuropatia en pacients adults amb hATTR en les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnòstic genètic confirmat d'hATTR i</li> <li>• pacients que mostren les característiques següents:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacient simptomàtic amb:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ puntuació PND I ≤ IIB, o</li> <li>▪ estadi PAF 1 o 2I</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• NYHA ≥ III</li> <li>• sense TH previ</li> <li>• sense combinar amb estabilitzadors de la malaltia.</li> </ul> <p>Aplicar criteris de discontinuació després de nou mesos d'inici del tractament i després cada sis mesos.</p>
<p><b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b></p>	<p>França</p>	<p>04.11.2019: tafamidís. Revaluació: opinió favorable al manteniment del reemborsament en la indicació autoritzada. Es</p>

		<p>considera que tafamidís aporta una millora menor (ASMR IV) en l'estratègia terapèutica que inclou la gestió dels símptomes de l'hATTR.</p> <p>05.09.2019: inotersèn. Es considera que inotersèn aporta una millora menor (ASMR IV) en l'estratègia terapèutica de pacients adults amb polineuropatia hereditària per transtiretina en etapes 1 o 2. Es recomana la seva inclusió com a fàrmac de segona línia tenint en consideració el perfil de seguretat (trombocitopènia i glomerulonefritis) i l'existència d'una alternativa (patisiran) amb un perfil de seguretat que és diferent i que es va estimar més favorable a curt termini.</p> <p>Es recomana inotersèn per a pacients que no puguin rebre patisiran per al tractament de l'hATTR, adults amb polineuropatia en etapa 1 o etapa 2.</p> <p>22.07.2019: patisiran. Es considera que patisiran aporta una millora moderada (ASMR III) en l'estratègia terapèutica de pacients adults amb polineuropatia hereditària per transtiretina en etapes 1 o 2. Patisiran es recomana com a primera línia de tractament a la seva indicació.</p>
--	--	--



## Annex 2. Criteris clínics de tafamidís per al tractament de l'amiloidosi transtiretina hereditària

Els criteris clínics d'indicació i seguiment de tafamidís per al tractament de l'amiloidosi transtiretina partint de la fitxa tècnica de tafamidís (Vyndaqel®), l'informe d'avaluació del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària CAMUH i l'opinió de les persones expertes del Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat, són els següents:

### Inici del tractament

- Es consideren candidats a rebre tractament amb tafamidís (Vyndaqel®) aquells pacients que compleixen cadascun dels criteris següents:
  - Pacients amb diagnòstic d'amiloidosi transtiretina.
  - Pacients adults ( $\geq 18$  anys).
  - Pacients amb polineuropatia simptomàtica en estadiatge 1.
  - Pacients per a qui el trasplantament hepàtic no estigui indicat o pacients per a qui es prevegi un temps prolongat fins a trasplantament hepàtic ( $> 6$  mesos d'espera prevista).
- No es consideren candidats a rebre tafamidís (Vyndaqel®):
  - Pacients amb amiloidosis no causades per transtiretina.
  - Pacients amb polineuropatia simptomàtica amb estadiatges superiors a 1.
  - Pacients trasplantats amb fetge de donant no afectat per amiloidosi transtiretina.
  - Pacients que presentin reaccions d'hipersensibilitat a tafamidís (Vyndaqel®) o a qualsevol dels excipients de la forma farmacèutica.

### Discontinuació del tractament

L'objectiu general del tractament amb tafamidís (Vyndaqel®) en pacients amb amiloidosi transtiretina és retardar la progressió de la malaltia. En termes generals, cal discontinuar el tractament amb tafamidís en cas de:

- Progressió de la malaltia, de tal manera que el malalt ja presenti afectació sensitiva i motriu significativa i no s'espera un benefici en el pronòstic dels malalts amb l'administració de tafamidís.
- Pacients ja trasplantats amb fetge de donant no afectat.
- Aparició d'esdeveniments adversos que posin en risc la vida dels pacients.
- Manca d'adherència al tractament.

### Seguiment

Durant el tractament amb tafamidís (Vyndaqel®) és recomana:

- Fer avaluacions de signes i simptomatologia de polineuropatia.
- Controlar la possible aparició d'esdeveniments adversos.

### **Àmbit de prescripció**

És recomana que l'àmbit de prescripció de tafamidís (Vyndaqel®) és restringeixi als centres hospitalaris amb experiència en el diagnòstic i tractament de pacients amb amiloïdosi transtiretina.

## Bibliografia

1. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav.* 2019;9(9):1–12.
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):625–38.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1–18.
4. Ema. Assessment report Vyndaqel. Ema/729083/2011 [Internet]. 2011;44 (September). D: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
5. Fitxa tècnica de Tegsedí® (inotersèn). Akcea Therapeutics. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf)
6. Informe de posicionamiento terapéutico de tafamidís (Vyndaqel®). PT-TAFAMIDÍS/V1/22072014. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); agost 2014. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tafamidís-vyndaqel-GCPT.pdf>
7. Pearson SD, Dreitlein WB, Hoch JS, Lasser KE, Mickle K, Cipriano LE. The Effectiveness and Value of Patisiran and Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;25(1):10–5.
8. Damy T, Kristen A V, 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). *Eur Heart J.* 2019;1–10.
9. Gertz MA, Scheinberg M, Waddington-Cruz M, Heitner SB, Karam C, Drachman B, et al. Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;12(8):701–11. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635008>
10. Reines JB, Vera TR, Martín MU, Serra HA, Campins MMC, Millán JMD, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llätzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1–6.
11. Informe europeo público de evaluación (EPAR) de Tegsedí. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
12. Informe europeo público de evaluación (EPAR) de Onpattro. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf)
13. Planté-Bordeneuve V, Norgren N. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: delineating the individual disease risk to improve management of patients and carriers. *Future Neurol.* 2011;6(4):437-40.

14. ICE: Kristin Mickle ,MPH1 , Karen E. Lasser ,MD, MPH2 , Jeffrey S. Hoch, Doctor4, Lauren E. Cipriano ,Doctor3 , William B. Dreitlein ,PharmD, BCPS1\*, Steven D. Pearson ,MD, MSc1. La efectividad y el valor de Patisiran e Inotersen para la amiloidosis hereditaria por transtiretina.
15. Coelho T, Vinik A, Vinik E J, Tripp T, Packman J, & Grogan DR (2017). Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle and Nerve*, 55(3), 323–332.
16. Maurer M S, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, Rapezzi C. (2016). Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*, 68(2), 161–172.
17. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
18. Castano A, DeLuca A, Weinberg R, Pozniakoff T, Blaner W SPirmohamed A, Bokhari S (2016). Serial scanning with technetium pyrophosphate (99mTc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. *Journal of Nuclear Cardiology*, 23(6), 1355–1363.
19. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. In: Amyloid and amyloidosis. Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editor. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases; pp. 88–98.
20. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 8: 31-48, 2013.
21. Buades J, Ripoll T, Usón M, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Feb 26;9(1):29. doi: 10.1186/1750-1172-9-29. PubMed PMID: 24572009.
22. D. Adams, M. Théaudin, C. Cauquil, V. Algalarrondo, M. Slama. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 14 (2014), pp. 435. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-013-0435-3>
23. Planté-Bordeneuve V, P. Kerschen. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Handb Clin Neurol.*, 115 (2013), pp. 643-658 <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00038-2>
24. Informe sobre l'ús de tafamidís en el tractament de l'amiloidosi transtiretina. Tafamidís. CAMH. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicament\\_s\\_farmacia/pasftac/catfac/camuh/tafamidís\\_amiloidosi\\_transtiretina\\_camuh\\_](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicament_s_farmacia/pasftac/catfac/camuh/tafamidís_amiloidosi_transtiretina_camuh_)
25. Berk J. Safety and Efficacy of Inotersen in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy (NEURO-TTR). Paper presented at: American Academy of Neurology2018; Los Angeles, USA.
26. Coelho T, Vita G, Polydefkis M, et al. Inotersen Improved Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy MEasures in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Treated in the Phase 3 Study NEURO-TTR. Paper presented at: 4th Congress of the European Academy of Neurology2018; Lisbon, Portugal.
27. Brannagan, T, Wang, AK, Coelho, T, Waddington Cruz, M, Polydefkis, MJ, Dyck PJ, Gertz, M A (2018). Long-term update from the open-label extension of the NEURO-TTR study

in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. Presented at: 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 1–4, 2018; San Diego, CA.

28. Adams D, Gonzalez-Duarte A, o'Riordan W, et al. Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic for Patients with Hereditary Transthyretin-Mediation (hATTR) Amyloidosis: Results the Phase 3 APOLLO Study. Paper presented at: American Academy of Neurology 2018; Los Angeles, USA.

29. Merlini, G, Coelho, T, Waddington Cruz, M, et al. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00180-w>

30. Romero-Imbroda J, et al. Tafamidis for a Transplant Patient with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *J Clin Neurol*. 2017 Oct;13(4):444-446. Published online September 04, 2017. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.4.444>

31. Laura Obici, et al (2020): Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, *Amyloid*. 2020 Mar 4:1-10. doi: 10.1080/13506129.2020.1730790