

INFORMES CAMUH

Març 2015

Tafamidís (Vyndaqel®) per al tractament de l'amiloidosi transtiretina

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Tafamidís (Vyndaqel®) per al tractament de l'amiloïdosi transtiretina. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, març 2015
Correcció: Isabel Parada (AQuAS)
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Tafamidis (Vyndaqel®) per al tractament de l'amiloidosi transretina

Autoria

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan MV Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

Maria Antònia Mangués

Vicente Ortún

Albert Selva

Guillem Pintos

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Josep Maria Guiu

Expert clínic

Dr. Ricardo Rojas-García, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Ricardo Rojas-García declara la participació en el Consell assessor sobre l'amiloidosi transtiretina i en una reunió d'experts per al consens sobre el diagnòstic i maneig de l'amiloidosi transtiretina a Espanya, organitzats per Pfizer els anys 2012 i 2013, respectivament. El Dr. Rojas-García declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

ÍNDEX

Descripció del medicament i del problema de salut	5
Característiques farmacològiques	8
Avaluació de l'eficàcia	9
Avaluació de la seguretat	14
Anàlisi de l'avaluació de fonts secundàries.....	15
Anàlisi econòmica	17
Conclusions.....	19
Annex. Mètodes	20
Bibliografia	23

DESCRIPCIÓ DEL MEDICAMENT I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: tafamidís.

Nom comercial: Vyndaqel®.

Laboratori: Pfizer Limited.

Grup terapèutic: altres fàrmacs que actuen sobre el sistema nerviós.

Codi ATC: N07XX08.

Via d'administració: oral.

Tipus de dispensació: ús hospitalari.

Informació de registre: procediment centralitzat.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu
VYNDAQEL 20 mg CÀPSULES TOVES	30	6862117	11.544 €*

* Preu segons nomenclàtor del CatSalut a desembre 2013.

Descripció del problema de salut

La polineuropatia amiloide transtiretina (PAT) –també coneguda com a polineuropatia familiar amiloide– és la forma més greu d'amiloïdosi hereditària en adults. És una malaltia rara, progressiva, crònica i debilitant que es caracteritza per una acumulació extracel·lular de fibres de transtiretina (TTR) mutada en diversos òrgans. Principalment afecta el sistema nerviós perifèric i el teixit cardíac¹.

La TTR és una proteïna transportadora de tiroxina i retinol sintetitzada principalment pel fetge. Amb tot, un 5% se sintetitza a la retina i al plexe coroide². En condicions normals, la TTR es troba circulant en el plasma en forma de tetràmer. En presència de mutacions del gen de la TTR, els tetràmers es desestabilitzen i els monòmers insolubles de TTR es dipositen als teixits³. S'han identificat unes 100 mutacions del gen de la TTR, la més freqüent de les quals és la Val30Met¹.

Principals manifestacions clíniques

La presentació clínica de la PAT és molt heterogènia, amb manifestacions que depenen del genotip i la zona geogràfica^a. Generalment es presenta com una polineuropatia sensitiva amb alteracions del sistema nerviós autònom. Les manifestacions clíniques inicials inclouen parestèsia, dolor, lesions tròfiques als peus, alteracions gastrointestinals o pèrdua de pes.

^a Polineuropatia amiloide familiar. Orphanet. Disponible a: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=85447.

La pèrdua sensitiva més important afecta el dolor i la sensació tèrmica. La pèrdua de fibres motores sovint apareix més tardanament.

L'afectació del sistema nerviós autònom es manifesta en forma d'hipotensió ortostàtica, alternança de diarrea i restrenyiment, incontinència urinària i impotència⁴. En algunes persones, especialment quan la malaltia és de presentació precoç, la neuropatia autonòmica pot ser la primera manifestació de la malaltia⁵.

L'amiloïdosi cardíaca és també important en pacients amb PAT (80%⁵). A vegades, constitueix l'única manifestació de la malaltia^b i dona lloc a una cardiomiopatia progressiva. Alguns pacients poden presentar deposicions vítries⁵ (10%) i, amb menys freqüència, afectació de la leptomeninge que es manifesta en forma de demència, psicosi, alteració de la funció visual, cefalea, convulsions, parèsies motores, atàxia, mielopatia, hidrocefàlia o hemorràgia intracranial⁵. La caquèxia és una manifestació tardana típica⁴.

Evolució i pronòstic

La PAT és una malaltia progressiva i fatal. S'estima que la mediana de la supervivència és de 10,8 anys des de la presentació de la malaltia. A la Taula 1 es resumeixen els estadis de la malaltia segons els criteris de Coutinho¹⁰. La mort pot produir-se de forma sobtada o secundària a infeccions o caquèxia^c.

Taula 1. Característiques dels estadis de la polineuropatia familiar amiloide segons criteris de Coutinho

Signe/síntoma	Estadiatge 1*	Estadiatge 2	Estadiatge 3
Deambulació	Sense ajuda	Requereix ajuda	En cadira de rodes o postrat al llit
Afectació sensorial	Lleu a moderada	Moderada a greu	Greu
Afectació motora	Lleu	Lleu - moderada	Greu
Afectació a les extremitats	Baixa	Baixa/limitada a les superiors	Totes
Afectació SN autonòmic	Lleu	Moderada	Greu
Afectació en activitats de la vida diària	De cap a lleu	Interferència significativa	Profunda
Durada mitjana de l'estadi	4-5 anys	3-4 anys	2-3 anys

* L'estadiatge 1 correspon a l'únic en què tafamidís té indicació de tractament.

Incidència i prevalença

Les dades epidemiològiques de la malaltia són escasses i se'n desconeix la prevalença mundial, tot i que es descriuen àrees endèmiques a Portugal, Suècia i el Japó. El cas de PAT són deguts a mutacions conegudes que es transmeten de pares a fills amb un patró d'herència autosòmica dominant. Això implica que en les famílies es poden detectar portadors de la mutació en les diverses generacions que no manifestaran la malaltia. A

^b Miocardiopatia amiloide familiar relacionada con la transtiretina. Orphanet. Consultat a: [HTTP://WWW.ORPHA.NET/CONSOR/CGI-BIN/OC_EXP.PHP?LNG=EN&Expert=85451](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_EXP.php?LNG=EN&Expert=85451)

^c Poliunneuropatia amiloide familiar. Orphanet. Consultat a: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?LNG=EN&Expert=85447

Europa, s'estima que el nombre d'afectats oscil·la entre els 2.700 i els 3.5006, que representa una prevalença de 0,1/10.000 habitants.

Tractament actual de la malaltia

El tractament de la PAT és complex i inclou tractaments específics per controlar la progressió de l'amiloidogènesi sistèmica, el tractament simptomàtic de la neuropatia perifèrica i autonòmica i el tractament dels òrgans afectats de manera important per l'amiloidosi com el cor (implantació de marcapassos), els ulls (vitrectomia) o els ronyons (hemodiàlisi).

Fins al moment, el tractament específic de primera línia ha estat el trasplantament hepàtic (TH), l'objectiu del qual és eliminar la principal font de TTR mutant en les primeres etapes de la malaltia. El TH es recomana en pacients menors de 60 anys amb malaltia <5 anys de durada, polineuropatia limitada a les extremitats inferiors o neuropatia autonòmica exclusivament i que no tinguin alteracions cardíaques o renals significatives⁴. El TH es realitza tan aviat com es disposa d'un donant⁶. Les dades limitades disponibles semblen indicar que el TH contribueix a estabilitzar la neuropatia⁶. Els pacients que més es poden beneficiar d'un trasplantament són aquells amb mutació Val30Met¹.

En cas d'insuficiència renal greu o cardíaca, pot plantejar-se un trasplantament doble de ronyó-fetge o de cor-fetge⁷.

Actualment, a part de tafamidís, s'estan explorant altres alternatives farmacològiques. En fase investigacional s'estudien estratègies de silenciament genètic (mitjançant antinucleòtids o siRNA) o fàrmacs com doxiciclina-àcid taurodesoxicòlic.

Diflunisal, un antiinflamatori genèric comercialitzat als Estats Units, ha completat els estudis clínics de fase III^{8,16}. Aquest estudi internacional, aleatoritzat, amb cegament doble i comparatiu amb placebo va incloure 130 pacients amb símptomes clínics de neuropatia perifèrica o autonòmica i amb diagnòstic de PAT. Al cap d'un any de tractament, els pacients del grup placebo van tenir una variació de 6,0 en l'escala NIS-LL (IC 95%: 3,9-8,2) respecte al grup diflunisal 3,2 (IC 95%: 1,3-5,2), sense aconseguir significació ($p=0,06$) en l'anàlisi per intenció de tractar. Sí que es va aconseguir significació estadística al cap de dos anys ($p<0,001$), amb variacions de la puntuació de 12,1 (IC 95%: 8,9-15,3) i 3,8 (IC 95%: 0,9-6,61) per a placebo i diflunisal, respectivament. En l'avaluació de qualitat de vida (avaluat per SF-36), el component físic va aconseguir una diferència amb significació estadística al segon any ($p=0,01$), el component mental no va arribar a aconseguir significació al segon any ($p=0,06$).

CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES

Mecanisme d'acció del fàrmac

El tafamidís és una xaperona que s'uneix als tetràmers de TTR evitant-ne la dissociació i, en conseqüència, evitant també l'acumulació de monòmers de TTR al teixit nerviós.

Indicacions aprovades i data d'aprovació

Agència Europea del Medicament (EMA)⁹: tractament de l'amiloïdosi transtiretina en pacients adults amb polineuropatia simptomàtica en estadiatge 1 per retardar l'alteració neurològica perifèrica (juliol de 2011)⁶. Medicament orfe des del 2006.

Food and Drug Administration (FDA)¹⁰: rebutjat temporalment (des del juny de 2012). A l'espera dels resultats d'un segon assaig clínic que s'ha sol·licitat prèviament a la seva autorització.

Posologia i administració⁹

La dosi recomanada és de 20 mg al dia per via oral. S'administra de manera concomitant al tractament estàndard excepte en el cas que s'hagi realitzat un TH. Durant el tractament actiu amb tafamidís és necessari avaluar nous tractaments, incloent-hi el mateix TH.

Utilització en poblacions especials⁹

No es disposa de dades en població pediàtrica, per la qual cosa no es recomana.

Les dades en pacients geriàtrics són escasses, tanmateix no es preveu necessari un ajust de dosi. Tampoc no es recomana ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica lleu.

Farmacocinètica⁹

S'ha estudiat el comportament farmacocinètic d'aquest fàrmac tant en subjectes sans com en pacients amb PAT. Després de l'administració oral, la concentració màxima plasmàtica s'aconsegueix a les 1,75 hores. Tanmateix, no es disposa de dades sobre la seva biodisponibilitat clínica. S'uneix de forma elevada a proteïnes plasmàtiques (99,9%) i el seu metabolisme és principalment per glucuronidació, amb eliminació per via biliar. La semivida d'eliminació en estat d'equilibri és de 59 hores, amb un aclariment mitjà total de 0,42 l/h. Existeix una relació lineal entre dosi i concentració plasmàtica, tot i que s'observa una saturació quan se superen els 30 mg.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada

L'aprovació del tafamidís per l'EMA en pacients adults amb PAT es basa en un estudi de fase II/III (Fx-005)¹¹ i el corresponent estudi d'extensió (Fx-006)¹².

Actualment s'està realitzant un segon estudi (Fx1A-303) d'extensió sobre l'assaig Fx-006 previ. A més a més dels assaigs pivotals, també s'ha publicat un assaig obert de fase II (Fx1A-201)¹³ en pacients amb mutacions diferents a Val30Met.

Característiques principals dels estudis

L'estudi principal (n=128) és un estudi aleatoritzat, multicèntric i amb cegament doble que avalua els efectes de l'administració crònica d'una dosi diària de tafamidís sobre la progressió de la malaltia comparat amb placebo. Com a objectius secundaris de l'estudi es va avaluar la seguretat i la tolerabilitat de tafamidís. L'estudi va incloure 128 pacients amb PAT portadors de la mutació Val30Met. La majoria d'ells no requerien ajuda constant per deambular (estadiatge 1 de la malaltia). Després de divuit mesos de tractament, el 55% dels pacients van ser inclosos en l'estudi obert d'extensió de dotze mesos de seguiment (Fx-006). En les taules 2 i 3 es descriuen les característiques principals dels dos estudis.

Les variables principals de l'estudi pivotal van ser dues:

- **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 "pacient responedor" com aquell que presentava una millora o una estabilització (canvi de 0 a <2 punts) de la puntuació de l'escala NIS-LL als divuit mesos de l'inici del tractament. Un augment de la puntuació ≥ 2 es va considerar "empitjorament clínicament rellevant".
- **Puntuació de la qualitat de vida del qüestionari Norfolk QOL-DN en neuropatia diabètica** amb un rang de puntuació que oscil·la entre -2 (màxima qualitat de vida) i 138 (la pitjor qualitat de vida)¹⁰. En aquesta escala, un augment de la puntuació indica empitjorament de la qualitat de vida.

Taula 2. Característiques principals de l'estudi per a l'aprovació

Protocol Fx-005 (estudi pivotal)

- Número de pacients: 125.
- Durada: 18 mesos.
- Disseny: aleatoritzat, cegament doble, comparatiu amb placebo.
- Tractament del grup actiu i del grup de comparació: tafamidís 20 mg/dia enfront de placebo.
- Criteris d'inclusió: edat 18-75 anys, diagnòstic mutació Val30Met, depòsits amiloides confirmats per biòpsia, neuropatia perifèrica o autonòmica amb Karnofsky ≥ 50
- Criteris d'exclusió: presència d'amiloidosi primària, altres causes de neuropatia sensoriomotora, no possibilitat de registrar els nivells sensorials per a la percepció de la vibració en els peus, alteracions de la funció hepàtica, TH previ, insuficiència renal, cardiopatia NYHA ≥ 3 , qualsevol comorbiditat que anticipés el límit de supervivència a <18 mesos i la utilització de antiinflamatoris no esteroïdals no aprovats pel protocol.
- Pèrdues: grup tafamidís (14 per TH, 3 per RA, 1 per abandonament), grup placebo (13 per TH, 2 per RA, 2 per abandonament).
- Tipus d'anàlisi: per intenció de tractar (ITT) i avaluable per eficàcia (EE) -pacients que completen els 18 mesos-

Resultats de l'anàlisi per ITT

Variable avaluada	Tafamidís N=64	Placebo N=61	
Resultats principals			
- Pacients responedors segons qüestionari NIS-LL als 18 mesos	45,3% (IC95: 33,1-57,5%)	29,5% (IC95: 18,1-41,0%)	p=0,068
- Canvi mitjà de les puntuacions de qualitat de vida del qüestionari Norfolk QOL-DN als 18 mesos respecte a basal	2,4 (IC95 : -2,6 - 6,6)	6,9 (IC95: 2,2-11,9)	p=0,1157
Resultats secundaris d'interès			
- Canvi de NIS-LL des de basal fins als 6, 12 i 18 mesos (SE)	Mes 6 1,26 (0,64) Mes 12 1,35 (0,80) Mes 18 2,81 (0,95)	2,08 (0,66) 4,72 (0,80) 5,83 (0,93)	p=0,0377 p=0,0035 p=0,0271
- Canvi en la puntuació composta de funció de fibres nervioses gruixudes ($\Sigma 7$) als 18 mesos (SE)*	1,52 (0,62)	3,17 (0,63)	p=0,066
- Canvi en la puntuació composta de funció fibres nervioses curtes ($\Sigma 3$) als 18 mesos (SE)**	0,34 (0,31)	1,62 (0,32)	p=0,005
- Diferència en IMCm als 18 mesos (SE)	39,3 (11,54)	-33,8 (11,83)	p<0,0001
- Estabilització TTR als 18 mesos (SE)	97,9% (47/48)	0% (0/44)	p<0,0001

Resultats de l'anàlisi per EE

Variable avaluada	Tafamidís N=45	Placebo N=42	
Resultats principals			
- Pacients responedors segons qüestionari NIS-LL als 18 mesos	60,0% (IC95: 45,7-74,3%)	38,1% (IC95: 23,4-52,8%)	p=0,04
- Canvi mitjà de les puntuacions de qualitat de vida del qüestionari Norfolk QOL-DN als 18 mesos respecte a basal	0,1 (IC95: -5,8-6,0)	8,9 (IC95: 2,8-15,0)	p=0,045

IMCm: índex de massa corporal modificada; ITT: per intenció de tractar; NIS-LL: escala de discapacitat neuropàtica d'extremitats inferiors; Norfolk QOL-DN: Norfolk quality of life-diabetic neuropathy; TTR: transtiretina; TH: trasplantament hepàtic; RA: reaccions adverses; SE: error estàndard

* Variable composta que mesura la conducció nerviosa (latència motora del nervi peroneal distal, potencial d'acció del múscul del nervi peroneal, velocitat de conducció del nervi peroneal motor, latència motora del nervi tibial distal, amplitud del potencial d'acció del nervi sensorial sural) i el llindar de detecció de vibració en els dits grans dels peus, resposta de la freqüència cardíaca a inspiració profunda.

** Variable composta que mesura la sensibilitat a la disminució de temperatura en les extremitats inferiors, llindar de percepció del dolor a la calor a les extremitats inferiors i resposta de la freqüència cardíaca a inspiració profunda.

En l'estudi d'extensió Fx-006, la progressió de la malaltia es va mesurar com a ràtio mensual en el canvi de diferents variables durant els dotze mesos de tractament i es van comparar amb els primers divuit mesos de tractament (estudi Fx-005) per al grup tafamidís. També es va comparar la permanència de l'efecte en el grup que prèviament també s'havia tractat amb tafamidís.

L'anàlisi farmacodinàmica, mesurada com a estabilització de la TTR, es va mesurar en tres punts diferents, superant el 90% en ambdós grups de tractament als dotze mesos.

Taula 3. Característiques principals de l'estudi d'extensió

Protocol Fx-006, estudi d'extensió d'Fx-005

- Número de pacients: 71.
- Durada: 12 mesos.
- Disseny: estudi d'extensió obert, els dos grup de l'assaig previ Fx-005 van ser tractats, tant el grup intervenció com el grup de comparació amb placebo.
- Tractament del grup actiu i del grup de comparació: igual (tafamidís 20 mg/dia).
- Criteris d'inclusió: pacients que haguessin completat l'assaig Fx-005.
- Criteris d'exclusió: pacients que no haguessin interromput el tractament.
- Pèrdues: grup tafamidís-tafamidís (4 per TH, 1 va abandonar), grup placebo-tafamidís (1 TH, 1 va abandonar).
- Tipus d'anàlisi: per intenció de tractar.

Resultats

Variable avaluada a l'estudi: ràtio mensual dels objectius d'eficàcia

	Placebo-Tafamidís (N=33)		P	Tafamidís (N=64)
	Fx-006 (12 mesos)	Fx-005 (18 mesos)		Fx-005 (18 mesos)
NIS-LL (SE)	0,16 (0,08)	0,34 (0,06)	0,0103	0,16 (0,05)
Norfolk QOL-DN (TQOL)	-0,16 (0,21)	0,61 (0,16)	0,0003	0,12 (0,15)
∑7 funció de fibres nervioses gruixudes	0,11 (0,05)	0,18 (0,04)	0,2133	0,08 (0,03)
∑3 funció fibres nervioses curtes	0,04 (0,03)	0,09 (0,02)	0,0551	0,02 (0,02)
IMCm	5,19 (1,13)	-1,77 (0,78)	<0,0001	2,05 (0,61)

	Tafamidís-Tafamidís	Placebo-Tafamidís
Estabilització TTR als 12 mesos	91,4% (32/35)	93,3% (28/30)

Tot i no ser un estudi pivotal, l'assaig Fx1A-201 es va incloure al dossier d'avaluació de tafamidís com a estudi de suport, ja que pretenia avaluar l'efecte de tafamidís en l'estabilització de la TTR i els resultats clínics en pacients amb mutacions diferents a Val30Met.

L'estudi es va dur a terme en dues parts. A la primera part es van incloure tots els pacients i van ser tractats durant sis setmanes amb tafamidís 20 mg. A les sis setmanes, es va determinar en quins pacients s'observava l'estabilització de la TTR. Es va suspendre l'estudi en els pacients en què no s'havia estabilitzat la TTR.

Taula 4. Característiques principals de l'estudi de suport en pacients no Val30Met

Protocol Fx1A-201

- Número de pacients: 21.
- Disseny: estudi obert, pacients amb PAT no Val30Met.
- Tractament del grup actiu i del grup de comparació: tafamidís 20 mg (no hi ha grup comparatiu).
- Criteris d'inclusió: edat 18-75 anys, diagnòstic mutació diferent de Val30Met o Val122Ile, dipòsits amiloides confirmats per biòpsia, neuropatia perifèrica o autonòmica amb Karnofsky ≥ 50 .
- Criteris d'exclusió: presència d'amiloïdosi primària o secundària, altres causes de neuropatia sensoriomotora, no possibilitat de registrar els nivells sensorials per a la percepció de la vibració en els peus, alteracions de la funció hepàtica, trasplantament hepàtic previ o estar en previsió de trasplantament en <12 mesos, infecció per VHC, VHB o VIH, insuficiència renal, cardiopatia NYHA ≥ 3 , cardiopatia prèvia no atribuïble als dipòsits amiloides, qualsevol comorbiditat que anticipés el límit de supervivència a <12 mesos.
- Pèrdues: 1 pacient per efectes adversos, 2 pacients per trasplantament hepàtic.
- Tipus d'anàlisi: per intenció de tractar.

Resultats

Variable avaluada a l'estudi	Tafamidís (SD)
Resultat principal	
- Estabilització TTR a la setmana 6	18/19 pacients [94,9%] (IC: 74,0-99,9%)
Resultats secundaris d'interès	
- Canvi en la puntuació NIS-LL als 12 mesos	2,7 (6,21)
- Canvi en la puntuació TQoL als 12 mesos	0,1(18,1)
- Canvi en IMCm als 12 mesos	16,6 (89,3)
- Canvi en la puntuació composta ($\Sigma 5$) de fibres nervioses gruixudes als 12 mesos	0,2 (3,3)

Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat del tafamidís en pacients amb PAT prové de dos estudis prospectius descrits a l'informe de l'EMA. Concretament un estudi aleatoritzat de fase II/III amb un risc moderat de biaix (Fx-005) i un estudi obert i no comparatiu amb un risc elevat de biaix. El comparador de l'estudi fou placebo. Atès la manca de tractament estàndard en el context clínic analitzat aquest es considera adequat.

En l'estudi pivotal no es van trobar diferències estadísticament significatives en les característiques basals dels dos grups. Tampoc entre el subgrup de pacients amb TH que es van succeir durant l'estudi (13 en cada grup). Cal observar que els pacients del grup placebo presentaven formes més greus de la malaltia per comparació del grup tafamidís (puntuació basal NIS-LL 8,4 i 11,4, respectivament). L'anàlisi principal d'eficàcia per ITT va excloure 3 pacients aleatoritzats (2 tafamidís i 1 placebo). Un 70% dels pacients van acabar l'estudi. La raó principal d'abandonament és el TH (20% en el grup tafamidís i 21% en el grup placebo). Els pacients inclosos en l'estudi pivotal presentaven, en la seva majoria (98%), PAT en estadiatge 1. L'ús de tafamidís amb altres estadis estaria fora d'indicació d'acord amb l'autorització de comercialització de l'EMA. Alhora, un estudi postautorització francès en pacients en estadiatge avançat¹⁴ de la PAT observà que tafamidís no era capaç d'aturar la progressió de la malaltia, fet que reforçaria la restricció en la indicació.

La població inclosa en l'estudi pivotal es va limitar també a aquella amb la mutació Val30Met, present en la majoria de pacients amb PAT. Les dades disponibles en pacients amb mutacions diferents a Val30Met són molt limitades i provenen d'un estudi obert i no comparatiu (Fx1A-201). Per comparació a l'estudi pivotal, els pacients d'aquest estudi són més grans, presenten malaltia més greu i més alteracions cardíques. Els revisors de l'EMA

han reconegut la dificultat per comparar els resultats de tots dos estudis però sobre la base de dades presentades pel laboratori consideren que l'extrapolació de resultats és acceptable. Tot i així, es va condicionar l'aprovació de tafamidís a l'obligació de conduir un subestudi de seguiment de pacients amb mutacions no Val30Met a partir de les dades recollides en el registre THAOS^d, un registre multicèntric i internacional que inclou pacients i portadors asimptomàtics de PAT i a la presentació de resultats anualment.

Pel que fa a les variables principals de l'estudi, cal indicar que l'escala NIS-LL és una escala validada que avalua la debilitat muscular i la pèrdua sensitiva. Ha estat àmpliament utilitzada en estudis presentats a registre en pacients amb neuropatia¹⁰. 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 qualitat de vida.

Les anàlisis principals d'eficàcia del tafamidís en pacients amb PAT no mostren millores estadísticament significatives en cap de les dues variables principals. Les anàlisis, en aquest cas, són conservadores i classifiquen els pacients sotmesos a TH en pacients no responedors. És important tenir present que la majoria dels pacients inclosos en l'estudi pivotal estaven, alhora, inclosos en llista d'espera de TH i que a mesura que apareixien donants compatibles eren sotmesos a TH (el nombre de pacients trasplantats va ser similar en totes dues branques). D'acord amb l'expressat en l'informe d'avaluació de l'EMA, els TH no van estar motivats per la progressió de la malaltia ni es van utilitzar com a tractament de rescat. A manca de més dades, no queda clar si el tractament amb tafamidís pot reduir la progressió de la malaltia, més enllà de la progressió neurològica i, per tant, retardar el trasplantament.

En l'anàlisi de sensibilitat, d'avaluable per eficàcia (EE), en què varen excloure els pacients amb TH, sí que es van observar diferències estadísticament significatives per les dues variables principals.

Un fet destacable de l'estudi pivotal és el número elevat de pacients que van abandonar l'estudi, principalment per rebre un TH. Tot i que el TH estava planificat abans de l'entrada a l'estudi (els pacients estaven inclosos en llista d'espera), la pèrdua de pacients va ser superior a l'esperada i podria haver afectat els resultats obtinguts.

Aquest fet també limita la possibilitat de predir l'efecte del tractament de tafamidís en terapèutica respecte a l'efecte en la llista d'espera per a TH d'aquests pacients. D'altra banda, queden altres qüestions pràctiques sense resoldre, com els resultats a llarg termini (encara en estudi), l'eficàcia en estadis moderats i avançats i en pacients no Val30Met mitjançant estudis comparatius, l'eficàcia en disfunció autonòmica o els efectes sobre la cardiomiopatia.

^d The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Disponible a: www.thaos.net.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

El percentatge de pacients que van presentar esdeveniments adversos va ser superior numèricament en el grup placebo comparat amb el grup tafamidís (96,8% i 92,3%, respectivament) en l'estudi pivotal (Fx-005).

El número de pacients que van experimentar un esdeveniment advers greu en l'estudi pivotal 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.

Cinc pacients van morir durant l'estudi pivotal (2 en el grup tafamidís i 3 en el grup placebo), tots ells després del TH.

Globalment, no es van observar problemes rellevants en termes de seguretat en pacients tractats amb tafamidís. 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. Es va observar un cas d'hepatotoxicitat. Atès la mostra reduïda de pacients que van rebre tafamidís, segons els revisors de l'EMA aquest cas podria ser rellevant i consideren que l'hepatotoxicitat és un risc potencial important així com l'alteració de la funció tiroide.

Estudis específics sobre els efectes del tafamidís en la conducció cardíaca no han mostrat canvis en les variables analitzades.

Taula 5. Descripció dels principals efectes adversos observats durant l'estudi pivotal i d'extensió en pacients amb PAT

Descripció del efectes adversos més significatius		
Estudi pivotal Fx-005		
Efecte advers	Tafamidís (n=65)	Placebo (n=63)
Diarrea	26,2%	17,5%
Infeccions del tracte urinari (ITU)	23,1%	12,7%
Dolor a les extremitats	16,9%	9,5%
Dolor abdominal	12,3%	3,2%
Miàlgia	7,7%	3,2%
Infeccions vaginals	6,2%	1,6%

Estudi Fx-006		
Efecte advers	Tafamidís-tafamidís (n=44)	Placebo-Tafamidís (n=41)
Nasofaringitis	11,4%	7,3%
Grip (<i>virus influenza</i>)	6,8%	17,1%
Infeccions de tracte urinari (ITU)	11,4%	17,1%
Mal de cap	4,5%	14,6%
Ansietat	2,3%	12,2%

ANÀLISI DE L'AVALUACIÓ DE FONTS SECUNDÀRIES

Guies de pràctica clínica

L'any 2013 es va publicar a Orphanet Journal of Rare Diseases, la guia **Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians**¹⁵. En aquesta guia s'indica que els agents estabilitzants de la transtiretina poden ser prescrits en una etapa inicial de la malaltia, en anticipació del TH o, potencialment, retardant-ne la necessitat. Entre aquests agents, actualment només es troba aprovat a Europa tafamidís. Als Estats Units es disposa de diflunisal (sense indicació aprovada), un AINE del qual s'han publicat recentment els resultats¹⁶ d'un assaig de fase III amb resultats positius.

Cal tenir en compte que alguns dels autors d'aquesta guia han participat com a investigadors en els assaigs clínics amb tafamidís.

Avaluacions per organismes independents

La revista **Prescrire**¹⁷ va avaluar tafamidís (Vyndaquel®) el 2012. Descriu el fet que després de divuit mesos de tractament, no es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups (tafamidís enfront de placebo) en els dos criteris principals d'avaluació seleccionats: l'evolució de la neuropatia i els canvis en la qualitat de vida, mesurada per diferents escales. Així es conclou que, en la pràctica, davant la manca de proves d'eficàcia amb incògnites respecte als efectes adversos, tafamidís només hauria d'utilitzar-se en el marc de la investigació clínica. La redacció decideix no pronunciar-se sobre aquest medicament i espera continuar l'avaluació quan es disposi de més dades.

El grup d'avaluació de tecnologies (**Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics**) de la Universitat de York^e va avaluar tafamidís el juliol de 2012¹⁸. Es presenta una avaluació farmacoeconòmica de tafamidís en què es comparen els costos de vida i els resultats en salut de tafamidís com a tractament complementari a la teràpia convencional, respecte a la teràpia convencional de suport utilitzant un model de decisió analítica. La ràtio cost-efectivitat incremental (ICER) per als pacients Val30Met fou de £174,634 per any de vida guanyat ajustat a qualitat (QALY). Els resultats de l'anàlisi de sensibilitat indicaren que la taxa de TH és un factor clau en la cost-efectivitat: reduir la taxa de trasplantaments a zero resultaria en augmentar l'ICER fins a £602,850 per QALY guanyat.

La **Food and Drug Administration** va rebutjar temporalment l'aprovació de tafamidís el juny de 2012. Es feia ressò que cap dels dos objectius primaris no va aconseguir significació estadística ($p < 0,05$). Malgrat l'aleatorització, els pacients del grup tafamidís tenien una

^e Centre for Reviews and Dissemination. Consultat a: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>.

puntuació menys greu en l'escala NIS-LL, el que induïa a pensar que també es preveu un millor pronòstic. També el possible biaix que podia comportar que el 58% dels pacients corresponien a un centre de Portugal. Es proposa la realització d'un nou estudi que aportí més evidència, el qual està actualment en curs.¹⁰

ANÀLISI ECONÒMICA

Cost tractament/dia i cost del tractament complet de tafamidís en pacients amb PAT

El preu unitari de facturació de tafamidís és de 384,8 €. La presentació farmacèutica és de 30 càpsules de 20 mg. En tractar-se d'una pauta posològica de 20 mg/dia, el cost del tractament al dia seria de 384,8 €; en un any 140.548,2 €/pacient.

Impacte pressupostari

Respecte a la taxa de TH en pacients amb polineuropatia amiloïdòtica familiar, durant el període 1984-2012, es van realitzar 98 trasplantaments (del total de 3.799 primers trasplantaments). D'aquests, 5 corresponen a l'any 2012-19 (dels 163 primers trasplantaments realitzats). Comparant-ho amb dades de la totalitat de l'Estat, la suma total de TH durant el període 1984-2012 a causa de polineuropatia amiloïdòtica familiar fou de 182, del total de 17.966 primers trasplantaments²⁰. D'aquí s'extreu que el 54% dels TH en pacients amb PAT ha estat a Catalunya.

Tanmateix, a part dels casos esporàdics, a Espanya es descriuen dos focus endèmics de la malaltia, a Mallorca i a Valverde del Camino (Huelva). A Catalunya, en ser els hospitals terciaris de Barcelona (Hospital de Bellvitge, Hospital Clínic) els centres de referència per al TH a les Illes Balears, la major part d'aquests pacients trasplantats corresponen a pacients procedents de les Illes Balears.

Quant a estimació (Taula 6), a Catalunya aproximadament entre 4 i 5 pacients/any podrien ser tributaris del tractament amb tafamidís (1/3 dels pacients adults amb PAT). Tenint en compte que es considera que dels pacients amb la mutació només la meitat tindrien o haurien tingut simptomatologia. D'aquests, la meitat ja haurien estat trasplantats. Entre els pacients simptomàtics, cal ressaltar que en tractar-se d'una malaltia rara, moltes vegades el diagnòstic es tardà, per la qual cosa els pacients estarien més enllà de l'estadiatge 1 i no serien tributaris a tractament. D'altra banda, alguns dels pacients tributaris a tractament amb tafamidís també serien tributaris de TH, moment en el qual haurien d'interrompre el tractament.

Això comportaria un impacte en la despesa entre 702.741 i 1.405.482 euros. Cal apreciar que no es disposa de dades que demostrin una disminució de recursos al sistema sanitari per altres conceptes assistencials.

Taula 6. Estimació d'impacte pressupostari. Pacients adults amb PAT tributaris de tractament amb tafamidís a Catalunya

Estimació d'impacte pressupostari	N	Percentatge respecte a nivell anterior
Població adulta de Catalunya ^f	6.185.781	100%
Prevalença mutació Val30Met	62	<0,001% ^b
Pacients amb diagnòstic de PAT	41	67% ^g
Pacients diagnosticats i ja trasplantats	25	62% ^g
Pacients no tributaris de tractament amb tafamidís	15-20	60-80% ^h
Pacients tributaris de tafamidís/any (diagnosticats i en estadiatge 1)	5-10	20-40%ⁿ
Impacte estimat previst: 5-10 x 140.548,2 €/pacient/any = 702.741 - 1.405.482 €ⁱ		

^f Població segon sexe i edat a Catalunya. Dades de 2012. Institut d'Estadística de Catalunya. IDESCAT. [www.idescat.cat].

^g Extrapolació de dades a partir de l'anàlisi de l'estadística de l'Hospital Son Llàtzer. Buades J, Gallego C, Raya M. ,V-133. - TTR-amiloidosi. Polineuropatia amiloidotica familiar en Mallorca. Casuística Hospital Son Llàtzer. Rev Clin Esp. 2013;213(Espec Congr):988.

^h Pacients que es trobaven en estadiatge >1 (malaltia avançada). S'estima una distribució homogènia en el temps. En l'estudi de Son Llàtzer, la durada mediana es troba en 7,4 anys en comptes de 10,8 com es relata a la literatura.

ⁱ En haver calculat el nombre de casos a partir de la incidència global de la malaltia, i no descomptant els focus endèmics, es considera que el nombre de pacients a tractar pot ser el que correspon al límit inferior (5) o menor.

CONCLUSIONS

Resum dels aspectes més significatius respecte a l'avaluació de tafamidís

La polineuropatia amiloide transtiretina (PAT) –també coneguda com polineuropatia familiar amiloïdòtica– és una malaltia hereditària fatal causada per mutacions del gen de la TTR. Tafamidís fou aprovat el juliol de 2011 per retardar l'alteració neurològica perifèrica en pacients adults amb PAT i polineuropatia simptomàtica en estadiatge 1, agent que actua com a estabilitzant de la proteïna mutada, evitant-ne el depòsit en els teixits.

S'ha revisat l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de tafamidís en pacients amb PAT-TTR per comparació a qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo.

L'estudi d'eficàcia de tafamidís en pacients amb PAT prové d'un únic assaig clínic aleatoritzat, comparatiu amb placebo i cegament doble de divuit mesos de seguiment amb risc de biaix alt degut principalment a la pèrdua de pacients durant el seguiment. L'estudi va incloure pacients amb la mutació V30Met i malaltia en estadiatge 1, principalment, aleatoritzats a tafamidís 20 mg/dia (n=65) o placebo (n=63). L'objectiu principal va ser demostrar la disminució de la puntuació de l'escala NIS-LL (Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs) i una millora de la puntuació de la qualitat de vida del qüestionari Norfolk en neuropatia diabètica (Norfolk QOL-DN).

No es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups en cap de les dues variables coprincipals en les anàlisis per intenció de tractar. El percentatge de responedors en l'escala NIS-LL va ser del 45,3% i 29,5% en el grup tafamidís i placebo, respectivament; $p=0,068$. I el canvi en la puntuació del qüestionari Norfolk QOL-DN va ser de 2,4 vs. 6,9 en el grup tafamidís i placebo, respectivament; $p=0,11$. Globalment, es va observar una millora en el conjunt de variables secundàries analitzades. Aquestes diferències sí que van ser significatives quan es van excloure de l'anàlisi els pacients que no van completar els divuit mesos de tractament, en l'anàlisi d'avaluació per eficàcia. En la fase d'extensió posterior (dotze mesos) es va observar una tendència a l'estabilització de les dues variables principals. Respecte a la seguretat, tafamidís presenta una bona tolerabilitat però s'ha relacionat amb un augment de les infeccions urinàries.

L'aprovació en condicions especials de l'EMA reconeix que les dades clíniques dels estudis són limitades. Tafamidís no ha demostrat superioritat respecte a placebo en les dues variables principals de l'estudi pivotal, però sí una tendència a la millora en el conjunt de variables secundàries en pacients amb PAT en l'anàlisi per intenció de tractar.

ANNEX. MÈTODES

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al desembre de 2011 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge.

I a les fonts d'informació següents: UpToDate, MICROMEDEX, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, National electronic Library for Medicines (NHS NeLM), All Wales Strategy Medicines Group, Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda, Scottish Medicines Consortium, Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), The Drug Industry Document Archive (DIDA), Google.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant-los al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que ofería cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionats amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoritzats, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.
- **Tipus de participants:** pacients amb polineuropatia amiloide transtiretina.
- **Tipus d'intervenció:** administració de tafamidís en comparació de qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínics.
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió.
- Presentacions a congressos (resums i pòsters).
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos.

Un avaluador ha seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2).

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats..

Estratègies de cerca

Pubmed

#1 Search Tafamidis[Supplementary Concept] OR Tafamidis OR "tafamidis meglumine" OR Vyndaqel OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A"

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(tafamidis OR "tafamidis meglumine" OR vyndaqel OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A")

(TITLE-ABS-KEY(tafamidis OR "tafamidis meglumine" OR vyndaqel OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A")) AND (TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*))

ISI Web of Knowledge

#2 AND #1

3 Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR

prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational) OR Title=(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR Title=(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*)

1 Title=(tafamidis OR "tafamidis meglumine" OR vyndaqel OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A")

The Cochrane Library, CRD, TRIPDatabase

#1 (tafamidis OR "tafamidis meglumine" OR vyndaqel OR "FX 1006A" OR "FX1006A" OR "FX-1006A"):ti,ab,kw

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Barreiros AP, Post F, Hoppe-Lotichius M, Linke RP, Vahl CF, Schafers HJ, et al. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl.* 2010;16(3):314-23.
3. Tafamidis for transthyretin amyloid polyneuropathy. Birmingham (United Kingdom): The National Horizon Scanning Centre. Department of Public Health and Epidemiology. University of Birmingham; 2010.
4. Murphy S, Reilly M. Amyloid neuropathies. *Adv Clin Neurosci Rehabil.* 2011;11(1):16-9.
5. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial Transthyretin Amyloidosis. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al. *GeneReviews®*. Seattle, WA (US): University of Washington; 1993-2014.
6. Vyndaqel (tafamidis). Assessment report. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad juny 2012]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002294/WC500117838.pdf
7. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires Treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Presse Med.* 2012;41(9 Pt 1):793-806.
8. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):129-39.
9. Ficha técnica. Vyndaqel 20 mg cápsulas blandas, 30 cápsulas. Pfizer Limited. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2011. Disponible a: <http://agemed.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=11717001>
- 10 Tafamidis Meglumine for TTR-FAP Advisory Committee Briefing Materials. Silver Spring, MD (US): U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2012. Disponible a: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM304918.pdf
11. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012;79(8):785-92.
12. Coelho T, Maia LF, da Silva AM. et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* 2013;260(11):2802-14.
13. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlino S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(6):1011-20.

14. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1539-45.
15. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
16. Berk JL, Suhr OB, Obici L. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67.
17. Tafamidis (Vyndaqel). Trop d'incertitudes. *Rev Prescrire*. 2012;32(349):808-10.
18. Faria R, Walker SM, Palmer SJ, Corbett MS, Stirk L, McDaid CM. Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP). York (United Kingdom): Evidence Review Group assessment of manufacturer submission for the Advisory Group for National Specialised Services. Centre for Reviews and Dissemination. Centre for Health Economics; 2013.
19. Registre de trasplantament hepàtic de Catalunya. 1984-2012. Informe estadístic. Barcelona: Organització Catalana de Trasplantaments. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; Novembre 2013.
20. Registro español de trasplante hepático. Memoria de Resultados. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes; 2012 [consultat gener 2014]. Disponible a: www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx