

## **RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR**

DCI – tafamidis

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem | PVH | PVH com IVA | Titular de AIM          |
|-------------|----------------|-----------------------------------------|-----|-------------|-------------------------|
| 5424411     | Vyndaqel       | 30 cápsulas moles doseadas a 20 mg      | *   | *           | Pfizer<br>Speciality UK |

\* O preço máximo de aquisição pelos hospitais do SNS resultou de avaliação farmacoeconómica efetuada pelo INFARMED, I.P. e de um processo negocial realizado com a empresa titular de AIM, tendo por base as circunstâncias económicas excecionais que Portugal atravessa, bem como a alta prevalência da patologia no país. Neste âmbito, foi celebrado um contrato, com a empresa titular de AIM, onde foram acordados vários termos, entre eles o preço praticado ao SNS.

**Data de autorização de utilização:** 11/05/2012

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim ☒ Não ☐

**Classificação Farmacoterapêutica:** 2.13 Sistema nervoso central - Outros medicamentos com acção no Sistema Nervoso Central

**Código ATC:** N07XX08 TAFAMIDIS

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Vyndaqel é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina em doentes adultos com polineuropatia sintomática de estágio 1 para retardar o compromisso neurológico periférico.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - Todas as indicações aprovadas (*vide* secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - Todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (*vide* secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](#).

### **1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO**

O medicamento tem valor terapêutico acrescentado pois, apesar da eficácia modesta, vem preencher uma lacuna terapêutica, permitindo atrasar a evolução da doença.

No que concerne ao custo-efetividade e impacto orçamental associados à introdução do medicamento, os respetivos valores foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa. Deste modo, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar, tendo sido negociadas com a empresa titular de AIM do medicamento, algumas condições que permitem minimizar, quer a incerteza associada à eficácia do medicamento, quer o custo-efetividade/impacto orçamental associado à respetiva utilização.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Propriedades<br/>farmacológicas</b>    | <p>Vyndaqel é um estabilizador inovador e específico da transtirretina.</p> <p>A polineuropatia amiloidótica é uma neuropatia axonal degenerativa multifacetada, progressiva, caracterizada por compromisso sensorial, motor e autonómico. A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da polineuropatia amiloidótica, também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR). Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir intermediários monoméricos com conformação anómala e propriedades amiloidogénicas. Posteriormente, estas formas intermédias agregam-se de forma inadequada em oligómeros solúveis, profilamentos, filamentos e fibrilhas de amiloide. O tafamidis liga-se não cooperativamente aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina prevenindo a dissociação em monómeros. A inibição da dissociação do tetrâmero da transtirretina constitui o fundamento lógico da utilização de tafamidis para retardar a progressão da doença.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p> |
| <b>Comparador<br/>selecionado</b>         | <p>Não existem outros medicamentos com indicação no tratamento desta doença. São utilizados vários tratamentos, como a plasmaférese, a imunoadsorção e o transplante hepático. Os 2 primeiros não demonstraram ainda resultados promissores relativos à sua eficácia a longo prazo.</p> <p>Existe muita controvérsia sobre os fatores de risco ou de sucesso e sobre os resultados do transplante hepático (e à consequente terapêutica preventiva da rejeição de enxerto): há melhoria dos sintomas da polineuropatia e dos sintomas gastrointestinais (em 50% dos doentes), mas não há melhoria das alterações cardíacas e oculares; a sobrevivência aos 5 anos deve rondar os 80%, e aos 10 anos, 71% (CEA e CEMBE, 2011); e quanto menor for a gravidade do quadro clínico e o tempo de evolução da doença, maiores as probabilidades de êxito do transplante hepático e a melhoria da qualidade de vida.</p> <p>Uma terapêutica para as gerações futuras é o aconselhamento genético (a PAF é de transmissão autossómica dominante).</p>                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Valor terapêutico<br/>acrescentado</b> | <p>O principal ensaio clínico de Vyndaqel é o Fx-005, um estudo de 18 meses, controlado por placebo, em doentes com polineuropatia amiloidótica com a mutação V30M e maioritariamente no estadio 1 da doença. Os objetivos primários do estudo foram a resposta ao tratamento aos 18 meses, indicada por melhoria ou</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

estabilização da pontuação da Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – uma avaliação neurológica dos membros inferiores realizada por um médico), e a alteração da pontuação base dos 0 aos 18 meses na Norfolk Quality of Life score medida através da escala Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – avaliação da qualidade de vida total [TQOL] reportada pelo doente). Foram selecionados 162 doentes, mas apenas 125 serviram para a análise *Intention to treat* (ITT). Dos 125 doentes, 26 (13 em cada braço do estudo), por estarem em lista de espera para transplante hepático, acabaram por fazê-lo no decurso do estudo. Por este motivo, os resultados dos indicadores primários não foram significativamente diferentes em relação ao placebo. Retirando os doentes transplantados e considerando apenas a população para avaliação da eficácia, já houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, embora marginal: a diferença entre os respondedores na NIS-LL foi de 21,9% (grupo tafamidis: 60,0%; grupo placebo 38,1%;  $p=0,041$ ).

Dos 91 doentes que completaram o período de 18 meses de tratamento, 86 participaram num estudo de extensão aberto (FX-006), no qual todos foram tratados com tafamidis por um período adicional de 12 meses. Verificou-se que houve um ligeiro e lento agravamento da doença apesar do tratamento com tafamidis, ficando por esclarecer se tafamidis apenas atrasa a necessidade de efetuar o transplante. São necessários estudos a longo prazo.

Em conclusão, o medicamento tem valor terapêutico acrescentado pois, apesar da eficácia modesta, vem preencher uma lacuna terapêutica, permitindo atrasar a evolução da doença em pelo menos 1/5 dos doentes tratados.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Termos de comparação</b> | Tafamidis (20 mg/dia) + terapêutica convencional (sintomática) <i>versus</i> terapêutica convencional (sintomática). O transplante hepático foi considerado, consoante a progressão da doença em cada um dos braços.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Tipo de análise</b>      | Análise de custo-efetividade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vantagem económica</b>   | <p>Tendo em consideração os pressupostos assumidos no modelo do cenário base, a utilização de tafamidis, após as correções solicitadas pelo INFARMED, I.P., provou estar associada a um custo incremental por ano de vida ganho superior ao habitualmente aceitável neste tipo de análises. No entanto, foi avaliada a especificidade do medicamento e da patologia em causa, tendo sido aceite uma disponibilidade a pagar pelo medicamento que tem em conta os seguintes fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trata-se de um medicamento órfão, com uma prevalência mundial de 1,1 por</li> </ul> |

100.000 pessoas, e superior a 2 por 100.000 pessoas em Portugal;

- Trata-se de um medicamento para uma doença cuja maior parte dos casos ocorre em Portugal, com grande impacto social;
  - Trata-se de uma doença com um elevado impacto, não só pelo prognóstico invariavelmente fatal, como pela marcada morbilidade, numa população de doentes maioritariamente jovens adultos. A morbilidade decorrente da progressão da doença e sua sintomatologia originam uma significativa diminuição da qualidade de vida destes doentes e da sua dependência física;
  - Trata-se de uma doença cujo tratamento de eleição passa inevitavelmente pelo transplante hepático;
  - A sobrevivência destes doentes depende da progressão da doença, sendo a sobrevivência média em Portugal de cerca de 10 a 11 anos após início dos sintomas;
  - Este medicamento possui alguma eficácia no atraso da progressão da doença.
- Em face do acima exposto, foi autorizada a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar, tendo sido negociadas com a empresa titular de AIM do medicamento, algumas condições que permitem minimizar, quer a incerteza associada à eficácia do medicamento, quer o custo-efetividade/impacto orçamental associado à respetiva utilização.

#### 4. OBSERVAÇÕES

N/A

#### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

Da negociação mencionada no ponto anterior resultou o entendimento sobre a celebração de um contrato, que estipula as seguintes condições:

- Um preço máximo (PVH sem IVA) de aquisição pelos hospitais do SNS, preço máximo este correspondente a um rácio de custo-efetividade incremental considerado aceitável, face à especificidade do medicamento e da patologia em causa, assim como aos fatores mencionados no ponto 3 deste relatório.
- Limite máximo de encargos a suportar pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), com base no preço acima referido e numa população acordada de doentes elegíveis para tratamento e respetivo

---

reembolso ao SNS, caso sejam ultrapassados os limites máximos de encargos anuais, nos termos previstos no contrato.

- A apresentação de evidência científica futura, de forma a minimizar incerteza associada à eficácia/efetividade e custo-efetividade do medicamento.

---

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. European Medicines Agency (2011). Resumo das características do medicamento Vyndaqel. Datado de 18/11/2011.
2. European Medicines Agency (2011). Relatório público europeu de avaliação (EPAR) – Discussão científica do medicamento Vyndaqel (versão em inglês). Datado de 18/11/2011.
3. Murray, K. F.; Carithers, R. L. (2005). *Evaluation of the Patient for Liver Transplantation*. AASLD Practice Guidelines, Hepatology, Vol. 41, No. 6.
4. Telles-Correia, D et al. (2009). *Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients*. BMC Gastroenterology 2009, 9:54.
5. Monteiro, E. et al (1995). *Portuguese national experience in familial amyloid polyneuropathy (FAP) treated by orthotopic liver transplant*. Hepatology 1995;22:149A.
6. CEA; CEMBE (2011). *Eficácia e Segurança do tafamidis na Polineuropatia Amiloidótica Familiar*. Centro de Estudos Aplicados da Universidade Católica Portuguesa e Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Laboratórios Pfizer. [Não publicado]
7. CEA; CEMBE (2012). *Estudo de avaliação económica para processo de avaliação prévia de Vyndaqel no tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar*. Centro de Estudos Aplicados da Universidade Católica Portuguesa e Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Laboratórios Pfizer. [Não publicado]