

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VYNDAQEL (TAFAMIDIS)

Vyndaqel é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

17/02/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tafamidis

Nome do medicamento: Vyndaqel

Apresentação(ões): Embalagem de 30 cápsulas moles, doseadas a 61 mg - nº registo 5791520

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Vyndaqel é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vyndaqel (Tafamidis), cápsula mole, 61 mg, foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).

Considera-se que existe indicação de VTA *minor* do tafamidis face a placebo (mortalidade HR 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]) na população global em avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Vyndaqel (Tafamidis) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A amiloidose por transtirretina (TTR) resulta do depósito de fibras amiloides de TTR, uma proteína produzida principalmente no fígado e que atua como transportadora da tiroxina (T4) e como proteína transportadora do retinol¹. A fibrillogénese requer a dissociação dos tetrâmeros de TTR em monómeros que se associam em partículas oligoméricas solúveis. Os oligômeros agregam-se em protofibrilhas e finalmente em fibras amiloides maduras, que se depositam nos tecidos levando ao desenvolvimento da amiloidose TTR (ATTR)¹. A ATTR pode resultar quer dos depósitos da TTR mutante (ATTRm) quer da TTR selvagem².

A ATTRm é uma doença autossómica dominante, tendo sido descritas mais de 120 variantes mutadas no gene TTR. O fenótipo é variável, indo desde uma forma com polineuropatia pura (tipicamente a resultante da mutação Val30Met mais comum em Portugal) até um envolvimento cardíaco seletivo². A prevalência da ATTRm é difícil de obter, mas estima-se que a incidência seja de 0.4 por milhão de habitantes/ano, contudo algumas regiões endémicas como em Portugal possuem uma incidência e prevalência mais elevadas². Os dados publicados para Portugal de 2016 identificam uma prevalência de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) de 1865 doentes, com uma incidência anual de 71 novos casos³.

A ATTRwt é caracteristicamente associada a um envolvimento quase exclusivo cardíaco. A sua verdadeira prevalência é desconhecida, mas poderá ser muito mais elevada que a da ATTRm⁴. Afeta sobretudo os idosos e nos estudos de autópsias foi efetuado o diagnóstico em 25% dos corações acima dos 80 anos, independentemente de os doentes possuírem ou não sintomas (4). Cerca de 1 a 3% dos indivíduos acima dos 75 anos possuem uma cintigrafia com DPD positiva para a presença de ATTR cardíaca⁴.

O diagnóstico requer um alto grau de suspeição clínica. Inclui a medição objetiva do envolvimento cardíaco através de eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia e biomarcadores cardíacos. A ressonância magnética (RM) com contraste, outro exame de imagem utilizado, poderá revelar a presença de realce tardio de gadolínio, predominantemente subendocárdico. Outros exames de diagnóstico incluem avaliação laboratorial (eletroforese das proteínas sérica e urinária e imunofixação e doseamento das cadeias leves livres séricas), realização de cintigrafia óssea com bifosfonatos marcados com tecnécio-99m, biópsia cardíaca e testes genéticos (para identificação de mutações no gene da TTR).

Foi recentemente publicada uma recomendação relativamente ao diagnóstico (2019), em que um painel de peritos recomenda a realização de testes de diagnóstico em homens acima dos 65 anos e mulheres acima dos 70 anos com aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo e IC, ou um dos seguintes sinais de alerta: história de síndrome do túnel cárpico bilateral, polineuropatia, biomarcadores cardíacos elevados ou anomalias na ecocardiografia, RM cardíaca ou ECG. Um outro consenso, publicado também em 2019, concluiu que seria recomendável fazer *screening* de ATTR-CM ou de amiloidose AL, caso se colocasse um de três cenários: indivíduos assintomáticos, mas portadores

do gene associado a amiloidose ATTR ou com determinados biomarcadores; doentes com novos sintomas de IC; ou doentes com biópsia positiva para amiloidose AL ou ATTR-CM.

O diagnóstico de ATTR-CM pode constituir um desafio, existindo, em muitos doentes, um atraso no diagnóstico. Este atraso ocorre por múltiplas razões. O fator mais importante relacionado com a doença que interfere no diagnóstico prende-se com a natureza heterogénea e sistémica da ATTR-CM. Tipicamente, a condição do doente deteriora-se devido a progressão não detetada ou reconhecida da doença, e o diagnóstico é feito na sequência de manifestações graves de disfunção cardíaca. A manifestação extra cardíaca de ATTR-CM mais precoce e comum é a síndrome do túnel cárpico, que se encontra presente em até cerca de 55% dos indivíduos com ATTR-CM wt e que ocorre 5 a 7 anos antes do diagnóstico. A biópsia endomiocárdica requer experiência no procedimento e na interpretação histopatológica dos resultados, geralmente limitada aos centros de cuidados cardíacos com capacidade para realizar análises patológicas destas biópsias. Não obstante, é possível o diagnóstico de forma não invasiva, conforme os critérios de diagnóstico propostos em 2016 por *Gilmore et al.*, que se baseiam na cintigrafia óssea marcada com tecnécio-99m e na ausência de proteína monoclonal no soro ou urina. Adicionalmente, devido à apresentação tardia da doença, os doentes frequentemente desconhecem a existência de uma história familiar de ATTR-CM (apesar da herança autossómica dominante).

O envolvimento cardíaco é comum na ATTR estando associado a uma esperança de vida reduzida com uma média de 2 a 6 anos após o diagnóstico. A ATTR cardíaca é uma doença progressiva e os doentes desenvolvem insuficiência cardíaca, arritmias e perturbações da condução cardíaca, que resultam na diminuição da capacidade funcional, qualidade de vida e na morte⁴.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Meglumina de tafamidis é um estabilizador específico da transtirretina.

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.

Atualmente, não existe terapêutica farmacológica aprovada para o tratamento da ATTR-CM. Os principais objetivos das medidas farmacológicas atuais passam pela gestão sintomática e pela modificação da doença. O tratamento dos sintomas inclui fármacos utilizados no tratamento da IC, sendo que nem todas as opções são bem toleradas ou eficazes, podendo inclusivamente ter efeitos deletérios na função cardíaca e/ou capacidade funcional destes doentes, e a colocação de pacemaker em casos de arritmias cardíacas. A transplantação hepática e/ou cardíaca pode ser uma opção para alguns doentes, ainda que esteja associada a múltiplas limitações.

Em termos de classificação, não existe atualmente um sistema de estadiamento bem definido e comumente utilizado nos doentes com ATTR-CM. O sistema de classificação da *New York Heart Association* (NYHA) é o sistema mais utilizado na prática clínica e ensaios clínicos na IC, e permite classificar a extensão da falência cardíaca, agrupando os doentes em uma de quatro categorias, com base nas suas limitações durante a atividade física.

Classificação Funcional da <i>New York Heart Association</i> para a insuficiência cardíaca.	
Classe	Descrição
I	- Doente tem doença cardíaca mas sem limitação da atividade física. - A atividade física normal não causa sintomas (dispneia, fadiga, palpitações ou dor)
II	- Doente tem doença cardíaca e há uma discreta limitação da atividade física. - Doente confortável em repouso mas atividades físicas provocam sintomas (fadiga, dispneia, palpitações ou dor)
III	- Doente tem doença cardíaca e uma marcada limitação de atividade física. - Doente confortável em repouso mas esforços menores associados as atividades comuns provocam sintomas (dispneia, fadiga, palpitações ou dor)
IV	- Doente tem doença cardíaca em que não é possível realizar qualquer atividade física sem desconforto. - Doente experiencia sintomas em repouso.

Fonte: Dolgin *et al.*, 1994.

Tabela 1 - Classe *New York Heart Association* para a Insuficiência Cardíaca

Além da gestão sintomática da doença, o principal objetivo do atual tratamento da ATTRCM é a modificação da história natural da doença (prevenir ou atrasar a formação de substância amiloide).

Ainda que o tratamento sintomático não atrase o curso da doença, é importante no alívio dos sintomas e no tratamento de complicações e na melhoria da qualidade de vida. O leque de medicamentos utilizados na gestão sintomática da doença é vasto e pode incluir a terapêutica usada no tratamento da IC, sendo que algumas destas opções devem ser evitadas na gestão de doentes com ATTR-CM (beta-bloqueantes, inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECA] e antagonistas dos recetores de angiotensina); se utilizados, devem ser titulados com extremo cuidado devido ao risco de hipotensão sintomática. Outros fármacos, nomeadamente os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos e a digoxina são contraindicados pelo facto de se ligarem às fibrilhas amiloides, exacerbando a IC ou podendo provocar toxicidade.

Com exceção destes fármacos e da colocação de pacemaker em alguns casos com arritmias cardíacas, a única opção de tratamento modificadora da doença disponível para alguns doentes com ATTR-CM é o transplante cardíaco e/ou hepático. O transplante cardíaco tem desempenhado um papel secundário na ATTR, uma vez que a ATTR hereditária pode envolver vários órgãos e a ATTRwt tipicamente afeta doentes idosos; contudo, a ausência de envolvimento extra cardíaco nos doentes com ATTRwt torna-os, à partida, bons candidatos ao procedimento. Por outro lado, a maioria da TTR é produzida no fígado, pelo que um transplante hepático, ao eliminar o local de produção primária de variantes amiloidogénicas da proteína TTR, constitui uma opção para os doentes com ATTR-CM hereditária. Grande parte da experiência com o transplante hepático tem sido em doentes com a mutação Val30Met. No entanto, muitas vezes esta intervenção modificadora da doença não impede a progressão da miocardiopatia, porque a substância amiloide mutante já depositada no coração antes do transplante hepático pode servir de modelo à substância amiloide wt e continuar a ocorrer deposição de amiloide após o transplante. O transplante hepático pode ser combinado com o transplante cardíaco, dependendo da disponibilidade de órgãos, da possibilidade de o doente tolerar um duplo transplante, e da gravidade da amiloidose cardíaca à data do transplante. Contudo, não é usual a transplantação constituir uma opção para estes doentes, dada a idade avançada ao diagnóstico, além dos riscos envolvidos no procedimento e da necessidade de realizar imunossupressão crónica.

O uso do diflunisal, patisiran ou inotersen, constituem opções de tratamento *off-label*.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analizou-se o benefício adicional do tafamidis 61mg na indicação “tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).”

	Indicação/sub- população	Intervenção	Comparador
1	Adultos com Cardiomiopatia TTR mutada	Tafamidis 61 mg + Melhores cuidados de suporte	Melhores cuidados de suporte
2	Adultos com Cardiomiopatia TTR <i>wild type</i>	Tafamidis 61 mg + Melhores cuidados de suporte	Melhores cuidados de suporte

Tabela 2 - Subpopulações e comparadores selecionados

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Medidas de avaliação	Pontuação	Importância das medidas
Medidas de Eficácia		
Mortalidade cardiovascular	9	Crítico
Mortalidade global	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Transplante cardíaco	9	Crítico
Admissão hospitalar por motivos cardiovasculares	8	Crítico
Sintomas de IC por escala validada (ex: NYHA)	7	Crítico
Arritmias sintomáticas	7	Crítico
Necessidade de Dispositivo Cardíaco (pacemaker ou CDI)	7	Crítico
Capacidade física dos doentes por teste validado (ex: Teste da marcha aos 6 minutos)	7	Crítico
Avaliação parâmetros imagiológicos (Ecocardiograma e RM cardíaca)	6	Importante
Evolução de biomarcadores validados (ex: BNP)	5	Importante
Medidas de Segurança		
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico
Eventos adversos	5	Importante

Tabela 3 - *Outcomes* e classificação da sua importância

5. Descrição dos estudos avaliados

5.1. Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo ATTR-ACT^{6,7} e respectivo estudo de extensão
- Estudo Fx1B-201 e respectivo estudo de extensão
- Análise de subgrupos do estudo ATTR-ACT submetida pelo titular de AIM⁸

5.2. Estudos excluídos na avaliação:

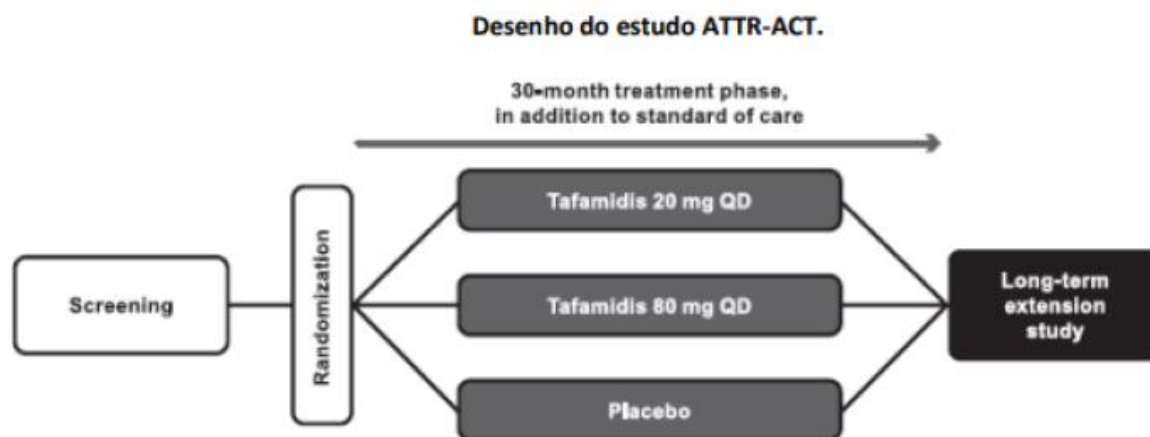
- Estudo Fx1B-201 e respectivo estudo de extensão: excluído por se tratar de um estudo de fase 2 de braço único, não controlado.

5.3. Estudos incluídos na avaliação:

- Estudo ATTR-ACT^{6,7}

Desenho do estudo

5.3.1. Ensaio clínico aleatorizado de fase 3, internacional, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo. O seu principal objetivo consistiu na avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de tafamidis comparativamente a placebo no tratamento da ATTR-CM.



Fonte: Maurer *et al.*, 2017.

Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 5)

Critérios de inclusão e exclusão

5.3.2. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- ✓ Doentes com predominância do fenótipo cardíaco, em particular ATTR-CM documentada (*wild-type* ou hereditária, avaliada por genotipagem através de espectrometria de massa ou imunohistoquímica);
- ✓ Presença de depósitos de transtirretina amiloide no tecido biopsado;
- ✓ Idade compreendida entre os 18 e 90 anos;
- ✓ História de IC evidenciada por, pelo menos um internamento prévio devido a IC ou evidência clínica de IC (sem internamento) sob terapêutica com diuréticos;
- ✓ Realização do TM6m com uma distância percorrida superior a 100 metros.

5.3.3. O estudo teve como intenção incluir pelo menos 30% de doentes com ATTR-CM hereditária e 30% com ATTR-CM wt.

5.3.4. Para assegurar que os doentes incluídos no estudo apresentavam sintomas com uma causa cardíaca subjacente e para garantir uma taxa de eventos suficiente no período de duração do estudo (30 meses), era necessária uma concentração plasmática de NT-proBNP ≥ 600 pg/mL.

5.3.5. Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- ✓ Diagnóstico confirmado de amiloidose associada às cadeias leves;
- ✓ IC classe IV da NYHA;
- ✓ História de transplante hepático ou cardíaco;
- ✓ Implante de dispositivo de assistência mecânica cardíaca;
- ✓ Tratamento prévio com tafamidis;
- ✓ Taxa de filtração glomerular estimada inferior a 25 mL/min/1,73 m²;
- ✓ Elevação das transaminases (duas vezes o limite superior normal);
- ✓ Tratamento concomitante com AINEs, ácido tauroursodesoxicólico e doxiciclina, bloqueadores dos canais de cálcio ou digitálicos;
- ✓ Índice de massa corporal (IMC) modificado < 600 kg/m²·g/L;
- ✓ TV ou FV abortada ou BAV com indicação para pacemaker ou CDI mas sem dispositivo implantado;
- ✓ IC por outra causa que não ATTR-CM.

Aleatorização e ocultação

5.3.6. Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema interativo de resposta, na proporção 2:1:2, para tratamento com tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg ou placebo.

5.3.7. A aleatorização foi realizada através de um sistema Web de resposta interativo, tendo sido havido ocultação da aleatorização.

5.3.8. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado ATTR (hereditária ou wt) e classificação basal da NYHA (NYHA I vs NIHA II ou III).

5.3.9. Os doentes, investigadores e avaliadores de resultados estavam ocultos quanto à alocação aos grupos de tratamento.

Procedimentos

5.3.10. A duração do ensaio foi de 30 meses, e após completar o estudo, era oferecida a participação num estudo de extensão.

5.3.11. Os doentes que apresentaram eventos adversos que podiam estar relacionados com o tratamento e que possa ter afetado a adesão ao regime terapêutico ou continuação de participação no ensaio tiveram a opção de receber uma dose reduzida (os doentes alocados para o braço de 80 mg recebiam uma dose de 40mg, e os restantes continuavam a receber a dose assignada na aleatorização).

5.3.12. Havia uma comissão de segurança e informação externa, que era responsável pela monitorização dos dados e que conduziu análises aos dados cumulativos de uma forma não ocultada.

5.3.13. Um comité de adjudicação de *endpoints* independente, ocultado para os braços de tratamento, determinou se os eventos reportados pelos investigadores atingiam a definição de *endpoints* de eficácia, de acordo com critérios especificados.

Outcomes

5.3.14. O *endpoint* primário era a avaliação hierárquica de mortalidade por todas as causas e frequência de internamento devido a causas cardiovasculares (nomeadamente: IC, arritmia, enfarte do miocárdio, AVC). Esta análise comparou os resultados agregados de tafamidis (80 mg e 20 mg) com placebo.

5.3.15. A realização de transplante cardíaco associado ou não a transplante hepático ou a implantação de um dispositivo de assistência mecânica eram tratados estatisticamente como mortalidade.

5.3.16. Os *endpoints* secundários principais consistiram na variação entre a linha base e o mês 30 da distância percorrida no TM 6m (uma medida da capacidade funcional), e na variação entre a linha base e o mês 30 da pontuação no Questionário Geral de Miocardiopatia de Kansas City (KCCQ, para avaliar as limitações funcionais e clínicas dos doentes com IC, sendo que a pontuação varia entre 0 e 100 com pontuações menores indicativas de menor QdV). O estado vital foi avaliado ao mês 30 em todos os doentes incluídos.

5.3.17. Outros *endpoints* secundários foram:

- ✓ Mortalidade CV;
- ✓ Frequência da hospitalização CV;
- ✓ Mortalidade global;
- ✓ Estabilização da TTR no mês 1.

5.3.18. *Endpoints* exploratórios de eficácia

- ✓ Frequência de hospitalização por todas as causas;
- ✓ Número de dias de hospitalização cardiovascular;
- ✓ Número de dias de hospitalização por qualquer causa;
- ✓ Mortalidade global e número de dias de hospitalização cardiovascular;
- ✓ Mortalidade global e frequência de hospitalização por qualquer causa;
- ✓ Mortalidade cardiovascular e frequência de hospitalização cardiovascular;
- ✓ Estabilização da TTR em qualquer outro período que não o mês 1;
- ✓ Concentração da TTR em cada momento;
- ✓ Variação do TM 6 min em qualquer outra altura para além do mês 30;
- ✓ Variação da KCCQ noutra altura para além dos mês 30 ou análise dos seus domínios;
- ✓ Variação da escala EQ-5D-3L e da escala VAS;
- ✓ Avaliação global do doente;
- ✓ NYHA;
- ✓ Variação do IMC modificado;
- ✓ Variação do NT-ProBNP;

- ✓ Concentração de oligómeros TTR;
- ✓ Variação dos parâmetros ecocardiográficos (medições: SIV, PPVE, FEjVE, Volume Ej VE, SLG, *Strain* circunferencial; *Strain* radial).

5.3.19. A avaliação de segurança incluiu a incidência de EAs, sinais vitais, ECG e testes laboratoriais.

Análise estatística

5.3.20. Foi estimada uma amostra de 400 doentes para fornecer ao estudo um poder de 90% para detetar uma redução de 30% na mortalidade, uma redução na frequência de internamentos relacionados com a função cardiovascular de 2,5 para 1,5 (ao longo dos 30 meses do ensaio).

5.3.21. As comparações basearam-se nos dados agregados dos grupos de tratamento com tafamidis vs placebo, exceto nas comparações específicas de dose.

5.3.22. A análise primária, usou ao método Finkelstein–Schoenfeld (F-S), que se baseia no princípio de que cada doente no ensaio clínico se compara com todos os outros doentes dentro do mesmo estrato de forma pareada. Este método atribui uma maior importância à mortalidade por todas as causas.

5.3.23. A comparação pairwise foi conduzida de forma hierárquica, usando a mortalidade por todas as causas, seguida da frequência de internamentos devidos a causas cardiovasculares quando os doentes não podiam ser diferenciados com base na mortalidade. Na análise de frequência de internamentos por causas cardiovasculares, quando dois doentes tinham diferentes tempos de seguimento, era considerado o tempo mais curto.

5.3.24. O método F-S foi aplicado aos dados dos doentes estratificados de acordo com a classe da NYHA na linha de base (classe I ou II vs. classe III) e estado ATTR (hereditária vs wt).

5.3.25. Os casos de transplante cardíaco, transplante hepático e implante de um dispositivo de assistência mecânica cardíaca foram tratados como mortes.

5.3.26. A mortalidade por todas as causas foi analisada com recurso ao modelo de Cox de *hazards* proporcionais, em que o tratamento e fatores de estratificação foram tratados como co variáveis. A comparação da frequência de internamentos relacionados com a função cardiovascular recorreu a um modelo de regressão de Poisson. Os parâmetros de avaliação secundários foram analisados através de um modelo de efeitos mistos, de medidas repetidas. A análise segundo intenção de tratar (*intention-*

to-treat [ITT]) modificada incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tafamidis ou placebo, com ocultação do doente e investigador, e que foram sujeitos a, pelo menos, uma avaliação de eficácia pós-basal.

5.3.27. A análise de segurança incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose de tafamidis ou placebo.

Resultados

5.3.28. Entre dezembro de 2013 e agosto de 2015, foi conduzido o screening de 548 doentes em 48 centros, dos quais 441 foram incluídos (n=264 para tratamento com tafamidis 20 mg ou 80 mg e n=177 para placebo).

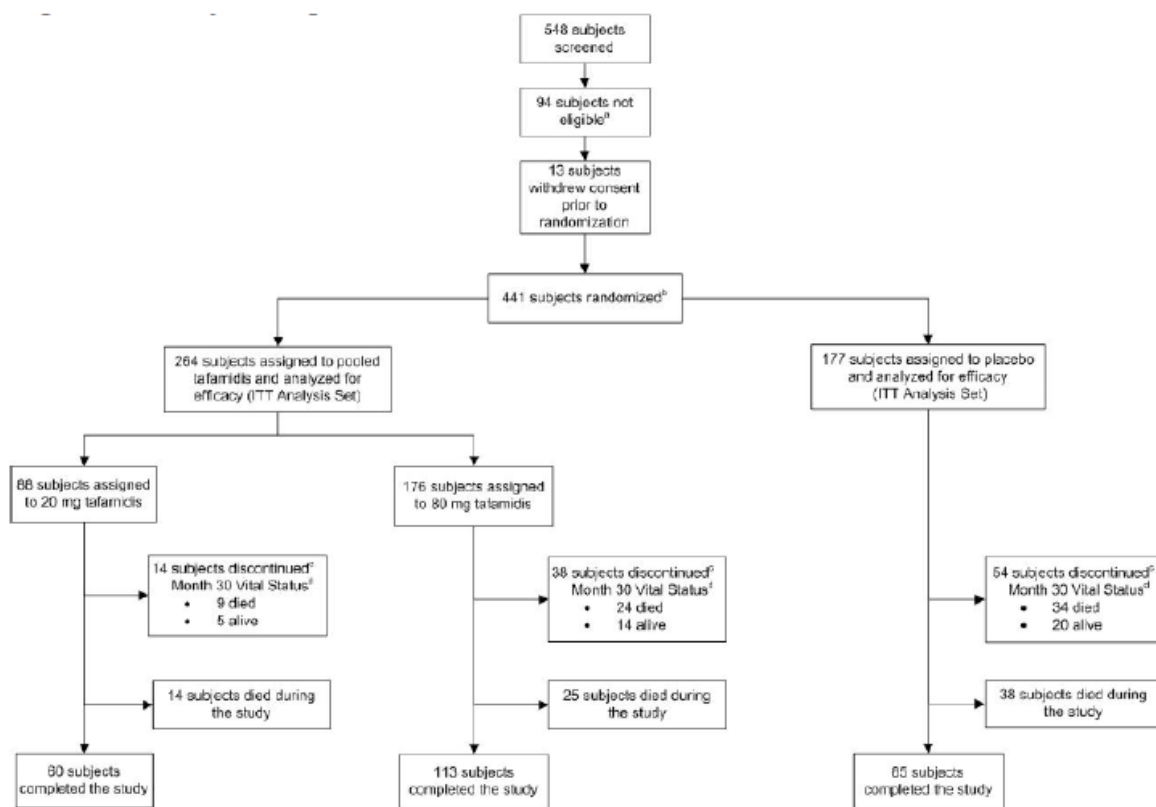


Figura 2 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 7)

Características basais

5.3.29. As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

	Tafamidis 20 mg (N=88)	Tafamidis 80 mg (N=176)	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Age (years) ^a				
n	88	176	264	177
Mean (SD)	73.3 (7.07)	75.2 (7.24)	74.5 (7.23)	74.1 (6.69)
Min, Max	51, 86	46, 88	46, 88	51, 89
Sex n (%)				
Male	83 (94.3)	158 (89.8)	241 (91.3)	157 (88.7)
Female	5 (5.7)	18 (10.2)	23 (8.7)	20 (11.3)
Height(cm)				
n	88	176	264	177
Mean (SD)	176.41 (7.908)	174.07 (9.486)	174.85 (9.044)	173.99 (9.480)
Min, Max	155.3, 200.0	139.3, 200.0	139.3, 200.0	144.8, 196.0
Weight (kg)				
n	88	176	264	177
Mean (SD)	80.92 (13.469)	80.01 (15.226)	80.31 (14.644)	79.74 (14.380)
Min, Max	46.5, 115.8	42.0, 133.8	42.0, 133.8	41.7, 131.0
BMI (kg/m ²) ^b				
n	88	176	264	177
Mean (SD)	26.03 (3.656)	26.32 (3.805)	26.22 (3.752)	26.33 (4.277)
Min, Max	16.0, 35.0	18.0, 40.0	16.0, 40.0	16.0, 48.0
mBMI ^c				
n	88	176	264	177
Mean (SD)	1047.45 (176.733)	1064.46 (172.484)	1058.79 (173.761)	1066.40 (194.444)
Min, Max	646.0, 1505.0	621.0, 1584.0	621.0, 1584.0	608.0, 1728.0
Race – n (%)				
White	75 (85.2)	136 (77.3)	211 (79.9)	146 (82.5)
Black	11 (12.5)	26 (14.8)	37 (14.0)	26 (14.7)
Asian	2 (2.3)	11 (6.3)	13 (4.9)	5 (2.8)
Other	0	3 (1.7)	3 (1.1)	0
Ethnicity – n (%)				
Hispanic/ Latino	3 (3.4)	4 (2.3)	7 (2.7)	7 (4.0)
Not Hispanic/ Latino	84 (95.5)	171 (97.2)	255 (96.6)	170 (96.0)
Unspecified	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.8)	0
NYHA Baseline Classification, ^d n (%)				
NYHA Class I	8 (9.1)	16 (9.1)	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Class II	57 (64.8)	105 (59.7)	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Class III	23 (26.1)	55 (31.3)	78 (29.5)	63 (35.6)
Baseline Stratification – n (%) ^d				
NYHA Class I and II	65 (73.9)	121 (68.8)	186 (70.5)	114 (64.4)
NYHA Class III	23 (26.1)	55 (31.3)	78 (29.5)	63 (35.6)
Wild Type TTR Genotype	67 (76.1)	134 (76.1)	201 (76.1)	134 (75.7)
Variant TTR Genotype	21 (23.9)	42 (23.9)	63 (23.9)	43 (24.3)
Variant TTR Genotype / NYHA Class I and II	12 (13.6)	22 (12.5)	34 (12.9)	24 (13.6)
Variant TTR Genotype / NYHA Class III	9 (10.2)	20 (11.4)	29 (11.0)	19 (10.7)
Wild Type TTR Genotype / NYHA Class I and II	53 (60.2)	99 (56.3)	152 (57.6)	90 (50.8)
Wild Type TTR Genotype / NYHA Class III	14 (15.9)	35 (19.9)	49 (18.6)	44 (24.9)
Smoking Classification n (%)				
Never Smoked	47 (53.4)	93 (52.8)	140 (53.0)	104 (58.8)
Ex-Smoker	36 (40.9)	72 (40.9)	108 (40.9)	62 (35.0)
Smoker	1 (1.1)	7 (4.0)	8 (3.0)	7 (4.0)
Unspecified	4 (4.5)	4 (2.3)	8 (3.0)	4 (2.3)
Number of Pack Cigarettes (Year) ^e				
n	5	8	13	11
Mean (SD)	33.60 (16.134)	24.48 (31.828)	27.98 (26.439)	20.27 (16.851)
Min, Max	14.0, 53.0	1.5, 97.5	1.5, 97.5	0, 50.0
Number of Pack Tobacco (Year) ^e				
n	1	1	2	3
Mean	14.00	1.50	7.75	22.50
Min, Max	14.0, 14.0	1.5, 1.5	1.5, 14.0	0, 42.0

Source: Table 14.1.2.1.1.1 and Table 14.1.2.1.1.1

Abbreviations: BMI = Body Mass Index; ITT = intent-to-treat; DOB = date of birth; mBMI = modified body mass index; Min = Minimum; Max = Maximum; n = number of subjects, N = total number of subjects; NYHA = New York Heart Association classification; SD = Standard Deviation; TTR = Transthyretin

a. Age at screening. Age is calculated as screening date year – birth year. If the screening date month is less than the DOB month, or the screening date month = DOB month and the screening date day is less than the DOB day, then age = (screening date year - DOB year) – 1.

b. BMI is defined as weight/(height*0.01)*2.

c. The modified BMI (mBMI) is calculated by multiplying the body mass index [weight (kg)/height (meters squared)] by serum albumin concentration (g/L).

d. NYHA class: I = without resulting limitations, II = slight limitation, III = marked limitation, IV = inability to carry on any physical activity without discomfort. Given the very low number of enrolled subjects with a baseline classification of NYHA Class I, the baseline groupings used for efficacy analyses were changed from 'NYHA Class I and NYHA Classes II and II combined' to NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III'.

e. Formula for pack years cigarettes = (average number of cigarettes per day divided by 20) x years of smoking. Formula for pack years tobacco = ounces per week x 2 divided by 7 x years of smoking.

Tabela 4 - Características basais dos participantes (fonte: referência 7)

Eficácia

Outcome primário (compósito mortalidade + internamentos CV)

5.3.30. O *outcome* primário do estudo utiliza uma combinação hierarquizada utilizando o método de *Finkelstein-Schoenfeld* para a mortalidade global e a frequência de hospitalizações cardiovasculares.

5.3.31. Na análise hierárquica combinada de mortalidade por todas as causas e da frequência de internamentos por causas cardiovasculares, o tratamento com tafamidis foi superior ao placebo ao longo de 30 meses ($p<0,001$). O *win ratio* foi 1,70 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,26-2,29).

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number of subjects alive, n (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
Average CV-related hospitalizations during 30 months (per year) among those alive at Month 30 ^a	0.297	0.455
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method ^b	0.0006	

Tabela 5 - Resultados *outcome* primário (fonte: referência 7)

Sobrevida global

5.3.32. Na análise dos componentes individuais da avaliação primária, após 30 meses, os doentes tratados com tafamidis apresentaram taxas de sobrevivência mais elevadas comparativamente a placebo, em que 29,5% dos doentes tratados com tafamidis e 42,9% dos doentes em placebo morreram (*hazard ratio* [HR] 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]).

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number of all-cause mortality ^a , n (%)	78 (29.5)	76 (42.9)
Number of Deaths	69 (26.1)	72 (40.7)
Number of Heart Transplants	7 (2.7)	4 (2.3)
Number of Cardiac Mechanical Assist Devices	2 (0.8)	0
Number Censored, n (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis	186 (70.5)	101 (57.1)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) ^b		
25%	25.889 (19.844, NE)	20.928 (17.084, 22.965)
50%	NE (NE, NE)	NE (29.667, NE)
75%	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Versus Placebo		
Hazard Ratio ^c	0.698	
95% CI of Hazard Ratio	(0.508, 0.958)	
p-value	0.0259	

Source: Table 14.2.5.3.1

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects; n = number of subjects; NE = not estimable; NYHA = New York Heart Association; TTR = transthyretin.

- Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device, are handled in the same manner as death.
- Calculated using Kaplan-Meier method
- Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with TTR genotype (Variant and Wild-type) and NYHA baseline classification (NYHA Classes I and II combined and NYHA Class III) in the model.

Tabela 6 - Resultados de sobrevivência global (fonte: referência 7)

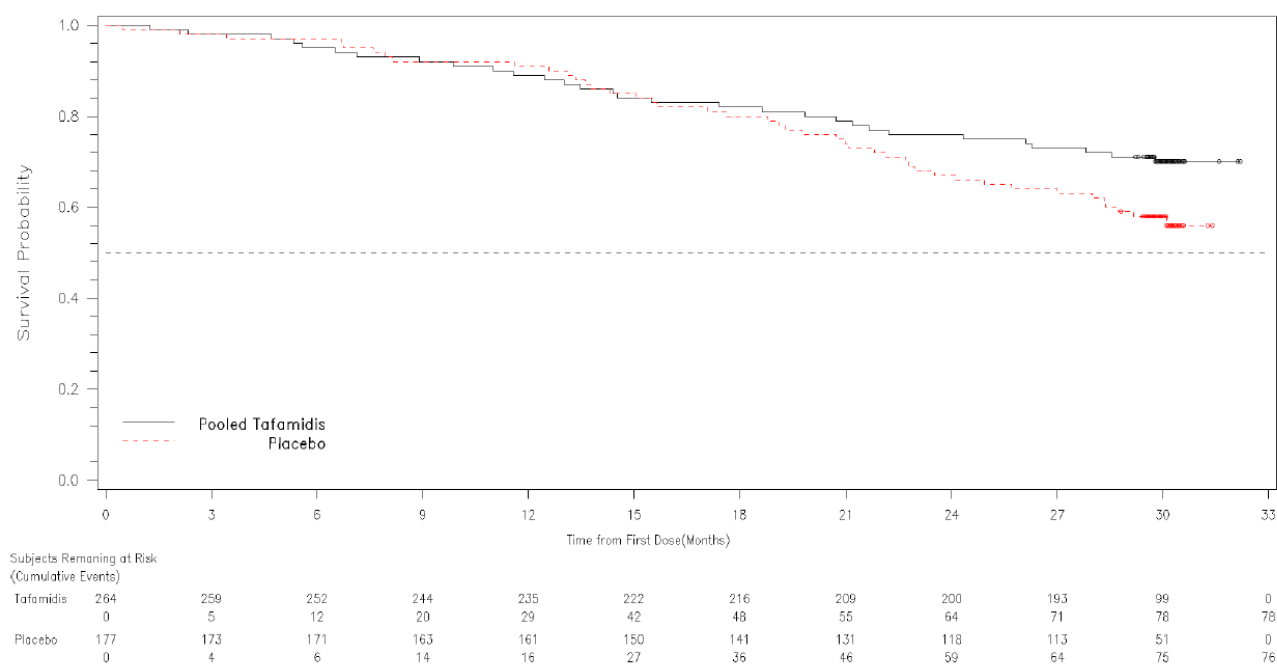


Figura 3 - Resultados de sobrevida global (fonte: referência 7)

Internamentos por causas CV

5.3.33. Ao longo de 30 meses, o tratamento com tafamidis foi associado a uma menor taxa de internamentos por causas cardiovasculares, com 0,48 internamentos/ano no grupo tafamidis e 0,70 internamentos/ano no grupo placebo, o que corresponde a um risco relativo [RR] 0,68 [IC 95%: 0,56-0,81], $p < 0,001$.

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Total Number of Subjects with CV-related Hospitalizations, n (%)	138 (52.3)	107 (60.5)
Frequency of CV-related Hospitalizations per Year ^a		
Mean (SD)	0.999 (2.2777)	0.884 (1.2032)
Median	0.395	0.403
Min, Max	0, 21.49	0, 7.23
Frequency of CV-related Hospitalization (95% CI) ^b	0.4750 (0.4181, 0.5396)	0.7025 (0.6174, 0.7993)
Relative Risk Ratio (Pooled Tafamidis vs Placebo) (95% CI) ^b	0.6761 (0.5639, 0.8107)	
p-value ^b	<0.0001	

Source: [Table 14.2.2.1](#)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects; NYHA = New York Heart Association; SD = standard deviation; TTR = transthyretin.

Tabela 7 - Resultados de internamentos CV (fonte: referência 7)

Capacidade funcional

5.3.34. O efeito do tratamento com tafamidis na capacidade funcional foi avaliado pela variação desde a linha de base até aos 30 meses no TM6m.

5.3.35. Ao mês 30, verificaram-se diferenças significativas no TM6m para tafamidis vs placebo. O decréscimo do resultado do TM6m foi em média de 30,5m no grupo do tafamidis e 89,7 metros no grupo placebo.

5.3.36. Aos 30 meses a diferença de média de mínimos quadrados foi de 75,7 (IC 95% 57,6 a 93,8), $p < 0,0001$.

Visit, Units = meters	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Baseline		
n	264	177
Mean (SD)	350.55 (121.296)	353.26 (125.983)
Median	354.00	346.00
Min, Max	24.0, 685.0	80.0, 822.0
Month 30		
n	155	70
Mean (SD)	370.44 (119.381)	333.76 (117.455)
Median	384.00	329.00
Min, Max	32.0, 634.0	60.0, 707.0
Month 30 - Change From Baseline		
n	155	70
Mean (SD)	-30.46 (87.886)	-89.67 (105.159)
Median	-23.00	-79.50
Min, Max	-377.0, 206.0	-501.0, 151.0
LS Mean (SE)	-54.87 (5.068)	-130.55 (9.798)
LS Mean (SE) Difference From Placebo	75.68 (9.236)	
95% CI of Difference	(57.56, 93.80)	
Difference p-value	<0.0001	

Tabela 8 - Resultados de capacidade funcional (fonte: referência 7)

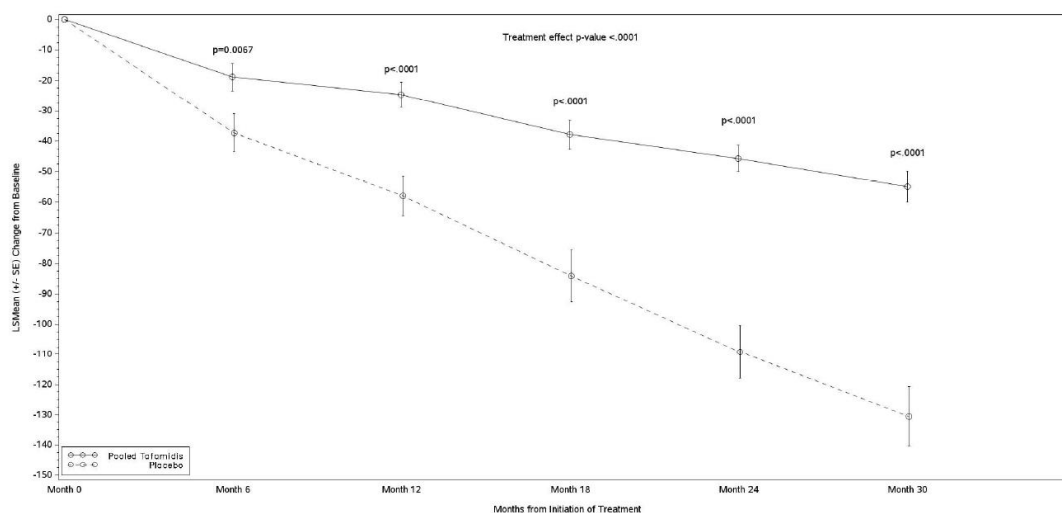


Figura 4 - Resultados do teste da marcha aos 30 minutos (fonte: referência 7)

Qualidade de vida

5.3.37. A pontuação no Questionário Geral de Miocardiopatia de Kansas City (KCCQ, para avaliar as limitações funcionais e clínicas dos doentes com IC, sendo que a pontuação varia entre 0 e 100 com pontuações menores indicativas de menor QdV).

5.3.38. A proporção de doentes com melhoria (ou sem alteração) da pontuação KCCQ-OS foi de 41,8% entre os doentes tratados com tafamidis vs. 24,1% dos doentes tratados com placebo.

5.3.39. Por outro lado, foram observadas melhorias em todos os 4 domínios do KCCQ-OS nos doentes tratados com tafamidis: QdV, total de sintomas, limitação física e limitação social. Estes

domínios refletem aspetos da ATTR-CM que são importantes para os doentes, tais como os sintomas e impacto no desempenho e QdV.

5.3.40. A variação dos mínimos quadrados da pontuação KCCQ-OS aos 30 meses, na comparação do tafamidis com o placebo foi favorável ao tafamidis em 13,7 pontos (IC 95% 9,5 a 17,8), $p < 0,0001$, iniciando-se a diferença a ser significativa desde os 6 meses do estudo ($p = 0,0113$).

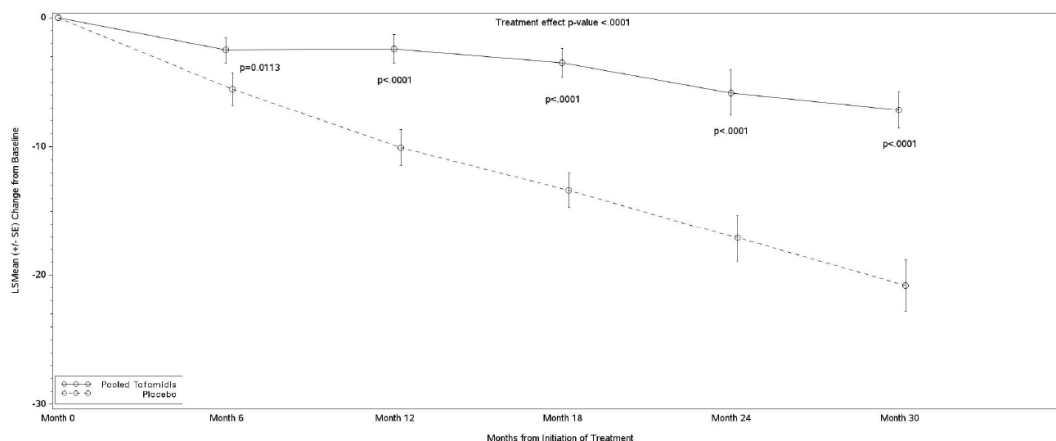


Figura 5 - Resultados do questionário KCCQ-OS (fonte: referência 7)

Eventos cardiovasculares

5.3.41. A ocorrência de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, transplante cardíaco e dispositivo de assistência cardiovascular) foi de 24,3% no grupo do tafamidis e 35,6% no grupo placebo, com um HR de 0,69 (IC 95% 0,49 a 0,98), $p = 0,0383$.

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number of Cardiovascular-related events, n (%)	64 (24.2)	63 (35.6)
Cardiovascular-related Deaths ^a	55 (20.8)	59 (33.3)
Number of Heart Transplants ^b	7 (2.7)	4 (2.3)
Number of Cardiac Mechanical Assist Devices ^b	2 (0.8)	0
Number Censored, n (%)	200 (75.8)	114 (64.4)
Reason for Censoring, n (%)		
Alive at time of analysis	186 (70.5)	101 (57.1)
Deaths for all other reasons	14 (5.3)	13 (7.3)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) ^c		
25%	29.799 (23.688, NE)	22.111 (18.793, 27.105)
50%	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Versus Placebo		
Hazard Ratio ^d	0.691	
95% CI of Hazard Ratio	(0.488, 0.980)	
p-value	0.0383	

Source: Table 14.2.5.1.1

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; N = total number of subjects; n = number of subjects; NYHA = New York Heart Association; TTR = transthyretin.

Tabela 9 - Resultados de eventos CV (fonte: referência 7)

Outcomes exploratórios

5.3.42. No estudo verificou-se ainda uma melhoria nalguns outcomes exploratórios com a utilização de tafamidis, nomeadamente: Escala de qualidade de vida EQ-5D-3L, na classe NYHA, no NT-ProBNP e nalguns parâmetros ecocardiográficos (nomeadamente no strain do VE).

Segurança

Taxa de eventos adversos

5.3.43. Relativamente à segurança nos dados globais do estudo, os perfis de segurança de tafamidis e placebo foram similares. Não se observaram diferenças significativas na segurança das duas doses de tafamidis.

5.3.44. Os efeitos adversos (EA) emergentes do tratamento foram na generalidade ligeiros a moderados, sendo a descontinuação permanente do tratamento por EA menos comum no grupo tafamidis (agregado) comparativamente a placebo (21,2% vs 28,8%).

	Pooled Tafamidis (N = 264) n (%)	Placebo (N = 177) n (%)
Number of TEAEs	3174	2463
Patients with ≥ 1 TEAE	260 (98.5)	175 (98.9)
Patients with ≥ 1 treatment emergent SAE	199 (75.4)	140 (79.1)
Patients with ≥ 1 severe TEAE	164 (62.1)	114 (64.4)
Patients discontinued treatment due to a TEAE	56 (21.2)	51 (28.8)
Patients with dose reduced due to a TEAE	2 (0.8)	4 (2.3)
Patients with temporary discontinuation due to a TEAE	53 (20.1)	46 (26.0)

TEAE denotes treatment-emergent adverse event, and SAE serious adverse event.

Tabela 10 - Resultados de segurança (fonte: referência 7)

5.3.45. Verificou-se uma redução de dose relacionada com EAs em dois doentes (0,8%) do grupo tafamidis e em quatro doentes (2,3%) do grupo placebo.

5.3.46. Os resultados laboratoriais relacionados com a segurança não diferiram entre tafamidis e placebo.

5.3.47. Tanto a diarreia como as infeções do trato urinário, EAs previamente reportados em doentes com polineuropatia amiloide familiar, foram menos comuns em doentes tratados com tafamidis vs placebo (12,1%vs.22%e9,5% vs 15,3%, respetivamente).

5.3.48. Os eventos adversos de qualquer grau mais reportados em ambos os braços de tratamento encontram-se descritos de seguida.

	Pooled Tafamidis (N = 264) n (%)	Placebo (N = 177) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	36 (13.6)	24 (13.6)
Cardiac disorders	185 (70.1)	124 (70.1)
Cardiac failure	76 (28.8)	60 (33.9)
Atrial fibrillation	51 (19.3)	33 (18.6)
Cardiac failure congestive	39 (14.8)	33 (18.6)
Congenital, familial and genetic disorders	3 (1.1)	2 (1.1)
Ear and labyrinth disorders	18 (6.8)	10 (5.6)
Endocrine disorders	22 (8.3)	16 (9.0)
Eye disorders	42 (15.9)	23 (13.0)
Gastrointestinal disorders	135 (51.1)	100 (56.5)
Diarrhea	32 (12.1)	39 (22.0)
Constipation	40 (15.2)	30 (16.9)
Nausea	29 (11.0)	36 (20.3)
General disorders and administration site conditions	143 (54.2)	103 (58.2)
Fatigue	45 (17.0)	33 (18.6)
Edema peripheral	47 (17.8)	31 (17.5)
Hepatobiliary disorders	25 (9.5)	15 (8.5)
Immune system disorders	6 (2.3)	3 (1.7)
Infections and infestations	165 (62.5)	109 (61.6)
Urinary tract infection	25 (9.5)	27 (15.3)
Injury, poisoning and procedural complications	107 (40.5)	66 (37.3)
Fall	70 (26.5)	41 (23.2)
Investigations	104 (39.4)	85 (48.0)
Metabolism and nutrition disorders	119 (45.1)	110 (62.1)
Fluid overload	32 (12.1)	29 (16.4)
Gout	28 (10.6)	29 (16.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	129 (48.9)	85 (48.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	29 (11.0)	13 (7.3)
Nervous system disorders	121 (45.8)	94 (53.1)
Dizziness	42 (15.9)	37 (20.9)
Product issues	7 (2.7)	5 (2.8)
Psychiatric disorders	64 (24.2)	42 (23.7)
Renal and urinary disorders	83 (31.4)	74 (41.8)
Acute kidney injury	29 (11.0)	29 (16.4)
Reproductive system and breast disorders	39 (14.8)	23 (13.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	124 (47.0)	111 (62.7)
Dyspnoea	50 (18.9)	55 (31.1)
Pleural effusion	26 (9.8)	32 (18.1)
Cough	37 (14.0)	30 (16.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	76 (28.8)	51 (28.8)
Social circumstances	0	1 (0.6)
Vascular disorders	66 (25.0)	46 (26.0)

A 15% cut-off was used for preferred terms.

TEAE denotes treatment emergent adverse event.

Tabela 11 - Eventos adversos (fonte: referência 7)

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

5.3.49. As descontinuações da terapêutica devido a eventos adversos ao tratamento ocorreram em 20,1% (n=53) e 26,0% (n=46) dos doentes tratados nos braços tafamidis e placebo, respetivamente.

Taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4

5.3.50. Da totalidade dos doentes tratados com tafamidis, 75,4% (n=199) tiveram eventos adversos graves, enquanto que no braço placebo 79,1% (n=140) dos doentes apresentaram eventos adversos graves.

Mortalidade relacionada com o medicamento

5.3.51. Não foi reportada nenhuma morte relacionada com o tratamento.

- **Análise de subgrupos do estudo ATTR-ACT submetida pelo titular de AIM⁸**

5.3.52. A publicação original do estudo não disponibiliza dados para as diferentes medidas de eficácia para as duas subpopulações especificadas no PICO definido pela CATS (secção 5.1.), nomeadamente ATTR-CM mutada (hereditária) e ATTR-CMwt.

5.3.53. Neste contexto, o CEMBE solicitou ao titular da AIM que disponibilizasse o *Clinical Study Report* do estudo com o objetivo de obter informação sobre resultados para as diferentes medidas de eficácia para as duas subpopulações de interesse. No seguimento deste pedido, o titular da AIM disponibilizou ao CEMBE o *Clinical Study Report (Protocol B3461028)*.

5.3.54. Não obstante o CSR descrever resultados para diferentes medidas de eficácia separadamente para a subpopulação com ATTR-CM hereditária e para a subpopulação com ATTR-CM wt, neste estudo, a definição de alguns *outcomes* de eficácia (considerados críticos pela CATS com uma pontuação de 9 pontos em 9 possíveis) não é exatamente coincidente com a definição considerada pela CATS. Especificamente, no estudo ATTR-ACT, a análise pré-especificada de sobrevivência considerou o transplante cardíaco ou a colocação de dispositivos cardíacos mecânicos como equivalentes de morte. Por outro lado, a CATS distingue estas condições, ao solicitar resultados especificamente para a mortalidade global, mortalidade cardiovascular e transplante cardíaco.

5.3.55. De forma a aproximar a informação existente aos quesitos da Autoridade, o CEMBE re-analisou os dados disponibilizados no CSR. Em particular, com base nos dados disponibilizados no CSR foi possível criar tabelas 2 x 2 para as medidas de eficácia mortalidade global (sem considerar transplante cardíaco ou a colocação de dispositivos cardíacos), mortalidade cardiovascular (sem considerar transplante cardíaco ou a colocação de dispositivos cardíacos) e transplante cardíaco. Com base nestas tabelas 2 x 2, o CEMBE calculou a Redução do Risco Relativo (RRR), a Redução do Risco Absoluto (RRA) e o Número Necessário Tratar (NNT), assim como os respetivos IC 95%. Os resultados assim obtidos dizem respeito a um tempo de seguimento de 30 meses.

5.3.56. Os resultados iniciais de subgrupos consideravam as doses de tafadimis de 20 e 80 mg agregadas, pelo que o GAE realizou um pedido de elementos solicitando a apresentação dos resultados dos subgrupos apenas para a dose de 80mg, que se descrevem de seguida.

Resultados dos subgrupos CM hereditária vs WT

5.3.57. Foram solicitados à empresa resultados que permitam analisar as 2 subpopulações referidas e definidas na matriz de avaliação inicial.

Mortalidade global

- Subpopulação ATTR-CM hereditária

5.3.58. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a proporção de doentes que morreu no grupo tafamidis 80 mg foi de 38,1% e no grupo placebo foi de 60,5%, HR 0,489 (IC 95%: 0,261-0,919).

	Tafamidis Meglumine 80mg (N=42)	Placebo (N=43)
Number of all-cause mortality	16 (38.1)	26 (60.5)
Number Censored	26 (61.9)	17 (39.5)
Reason for Censoring [1]		
Alive at time of analysis	23 (54.8)	16 (37.2)
Heart Transplantation	3 (7.1)	1 (2.3)
Cardiac Mechanical Assist Device	0	0
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	21.290 [9.856, 29.766]	13.602 [7.688, 21.815]
50%	N.E [25.823, N.E]	24.542 [19.121, N.E]
75%	N.E [N.E, N.E]	N.E [28.747, N.E]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.489	
95% CI of Hazard Ratio	[0.261, 0.919]	
p-value	0.0261	

CI = Confidence Interval. NE = Not Estimable.

[1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device other than death, is designated as censored.

[2] Calculated using Kaplan-Meier method.

[3] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with NYHA baseline classification

Tabela 12 - Resultados de mortalidade no subgrupo CM hereditária (fonte: referência 8)

- Subpopulação ATTR-CM wt

5.3.59. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes que morreu no grupo tafamidis 80 mg foi de 24,6% e no grupo placebo foi de 34,3%, HR 0,770 (IC 95%: 0,491-1,206).

	Tafamidis Meglumine 80mg (N=134)	Placebo (N=134)
Number of all-cause mortality	33 (24.6)	46 (34.3)
Number Censored	101 (75.4)	88 (65.7)
Reason for Censoring [1]		
Alive at time of analysis	99 (73.9)	85 (63.4)
Heart Transplantation	2 (1.5)	3 (2.2)
Cardiac Mechanical Assist Device	0	0
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [2]		
25%	N.E [21.191, N.E]	22.834 [19.778, 28.353]
50%	N.E [N.E, N.E]	N.E [N.E, N.E]
75%	N.E [N.E, N.E]	N.E [N.E, N.E]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [3]	0.770	
95% CI of Hazard Ratio	[0.491, 1.206]	
p-value	0.2536	

CI = Confidence Interval. NE = Not Estimable.
 [1] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device other than death, is designated as censored.
 [2] Calculated using Kaplan-Meier method.
 [3] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with NYHA baseline classification

Tabela 13 - Resultados de mortalidade no subgrupo CM WT (fonte: referência 8)

Mortalidade cardiovascular

- Subpopulação ATTR-CM hereditária

5.3.60. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a proporção de doentes com morte cardiovascular no grupo tafamidis 80 mg foi de 38,1% e no grupo placebo foi de 48,8%, HR 0,606 (IC 95%: 0,314-1,170).

	Tafamidis Meglumine 80mg (N=42)	Placebo (N=43)
Number of Cardiovascular-related Events [1]	16 (38.1)	21 (48.8)
Number Censored	26 (61.9)	22 (51.2)
Reason for Censoring [2]		
Alive at time of analysis	23 (54.8)	16 (37.2)
Heart Transplantation	3 (7.1)	1 (2.3)
Cardiac Mechanical Assist Device	0	0
Deaths for all other reasons	0	5 (11.6)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [3]		
25%	21.290 [9.856, 29.766]	16.887 [7.918, 23.228]
50%	N.E [25.823, N.E]	28.419 [21.815, N.E]
75%	N.E [N.E, N.E]	N.E [N.E, N.E]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [4]	0.606	
95% CI of Hazard Ratio	[0.314, 1.170]	
p-value	0.1357	

CI = Confidence Interval. NE = Not Estimable.
 [1] Deaths adjudicated as CV-related and Indeterminate.
 [2] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device other than death, is designated as censored.
 [3] Calculated using Kaplan-Meier method.
 [4] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with NYHA baseline classification

Tabela 14 - Resultados de mortalidade CV no subgrupo CM hereditária (fonte: referência 8)

- Subpopulação ATTR-CM wt

5.3.61. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes com mortalidade cardiovascular no grupo tafamidis 80 mg foi de 17,9% e no grupo placebo foi de 28,4%, HR 0,688 (IC 95%: 0,411-1,150).

	Tafamidis Meglumine 80mg (N=134)	Placebo (N=134)
Number of Cardiovascular-related Events [1]	24 (17.9)	38 (28.4)
Number Censored	110 (82.1)	96 (71.6)
Reason for Censoring [2]		
Alive at time of analysis	99 (73.9)	85 (63.4)
Heart Transplantation	2 (1.5)	3 (2.2)
Cardiac Mechanical Assist Device	0	0
Deaths for all other reasons	9 (6.7)	8 (6.0)
Lost to Follow-up	0	0
Kaplan-Meier Estimates of Time to Event (months)		
Quartiles [95% CI] [3]		
25%	N.E [27.828, N.E]	27.992 [20.928, N.E]
50%	N.E [N.E, N.E]	N.E [N.E, N.E]
75%	N.E [N.E, N.E]	N.E [N.E, N.E]
Versus Placebo		
Hazard Ratio [4]	0.688	
95% CI of Hazard Ratio	[0.411, 1.150]	
p-value	0.1533	

CI = Confidence Interval. NE = Not Estimable.

[1] Deaths adjudicated as CV-related and Indeterminate.

[2] Heart transplantation and combined heart and other organ transplantation or for implantation of a cardiac mechanical assist device other than death, is designated as censored.

[3] Calculated using Kaplan-Meier method.

[4] Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model with NYHA baseline classification

Tabela 15 - Resultados de mortalidade CV no subgrupo CM WT (fonte: referência 8)

Admissão Hospitalar por Causas Cardiovasculares

- Subpopulação ATTR-CM hereditária

5.3.62. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a proporção de doentes com admissão hospitalar por causas cardiovasculares no grupo tafamidis 80 mg foi de 73,8% e no grupo placebo foi de 60,5%, HR 1,01 (IC 95%: 0,69-1,47).

	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=42)	Placebo (N=43)
Total Number of Subjects with Cardiovascular-related Hospitalizations	31 (73.8)	26 (60.5)
Cardiovascular-related Hospitalizations per Year [1]		
Mean	1.847	0.945
SD	3.1249	1.2129
Median	0.807	0.564
Min, Max	0.00, 14.61	0.00, 5.40
Cardiovascular-related Hospitalizations (95% CI)	0.8241 (0.6354, 1.0689)	0.8177 (0.6221, 1.0747)
Treatment Difference (Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	1.0079 (0.6911, 1.4698)	
p-value (a)	0.9675	

[1] Cardiovascular-related hospitalizations per year is calculated as (Subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).

Tabela 16 - Resultados de internamentos CV no subgrupo CM hereditária (fonte: referência 8)

- Subpopulação ATTR-CM wt

5.3.63. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes com admissão hospitalar por causas cardiovasculares no grupo tafamidis 80 mg foi de 48,5% e no grupo placebo foi de 60,4%, HR 0,62 (IC 95%: 0,49-0,79; $p < 0,0001$).

	Tafamidis Meglumine 80 mg (N=134)	Placebo (N=134)
Total Number of Subjects with Cardiovascular-related Hospitalizations	65 (48.5)	81 (60.4)
Cardiovascular-related Hospitalizations per Year [1]		
Mean	0.748	0.864
SD	2.0064	1.2039
Median	0.000	0.403
Min, Max	0.00, 21.49	0.00, 7.23
Cardiovascular-related Hospitalizations (95% CI)	0.4160 (0.3454, 0.5009)	0.6702 (0.5784, 0.7766)
Treatment Difference (Tafamidis vs Placebo) (95% CI) (a)	0.6207 (0.4696, 0.7868)	
p-value (a)	<0.0001	

[1] Cardiovascular-related hospitalizations per year is calculated as (Subject's number of CV related hospitalizations) / (duration on study in years).

Tabela 17 - Resultados de internamentos CV no subgrupo CM WT (fonte: referência 8)

Qualidade de vida

- Subpopulação ATTR-CM hereditária

5.3.64. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a diferença entre o tafamidis e o placebo na escala de qualidade de vida KCCQ-OS é de 19,13 a favor do tafamidis (IC 95% 2,54 a 35,73).

KCCQ Domains		Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Overall Summary [3]	TTR Genotype (Variant)		
	n	21	10
	Mean	-2.537	-20.984
	SD	25.0708	26.4004
	Median	4.687	-17.604
	Min	-51.39	-75.52
	Max	30.99	13.54
	L.S. Mean	-8.24	-27.38
	S.E.	4.910	6.224
	L.S. Mean Difference from Placebo	19.13	
	S.E. of Difference	8.457	
	95% CI of Difference	(2.54, 35.73)	
	Difference P-Value	0.0238	

Note: SD = Standard Deviation, S.E = Standard Error, L.S = Least Squares, CI = Confidence Interval.

[1] Total Symptom Score is calculated as the mean of Symptom Frequency and Symptom Burden Scores.

[2] Clinical Summary is calculated as the mean of Physical Limitation Symptom Frequency and Symptom Burden Scores.

[3] Overall Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.

Tabela 18 - Resultados de qualidade de vida no subgrupo CM hereditária (fonte: referência 8)

- Subpopulação ATTR-CM wt

5.3.65. Na subpopulação ATTR-CM wt, a diferença entre o tafamidis e o placebo na escala de qualidade de vida KCCQ-OS é de 12,35 a favor do tafamidis (IC 95% 7,85 a 16,86).

KCCQ Domains		Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Overall Summary [3]	TTR Genotype (Wild-type)	89	74
	Mean	-4.233	-13.780
	SD	17.8139	20.7094
	Median	-2.604	-11.328
	Min	-72.34	-68.23
	Max	35.16	33.33
	L.S. Mean	-6.35	-18.70
	S.E.	1.408	2.082
	L.S. Mean Difference from Placebo	12.35	
	S.E. of Difference	2.296	
	95% CI of Difference	(7.85, 16.86)	
	Difference P-Value	<.0001	

Note: SD = Standard Deviation, S.E. = Standard Error, L.S. = Least Squares, CI = Confidence Interval.

[1] Total Symptom Score is calculated as the mean of Symptom Frequency and Symptom Burden Scores.

[2] Clinical Summary is calculated as the mean of Physical Limitation Symptom Frequency and Symptom Burden Scores.

[3] Overall Summary is calculated as the mean of Physical Limitation, Symptom Frequency, Symptom Burden, Quality of Life, and Social Limitation Scores.

Tabela 19 - Resultados de qualidade de vida no subgrupo CM WT (fonte: referência 8)

Transplante Cardíaco (crítico-9)

5.3.66. Apenas foram submetidos a transplante 5 doentes em cada uma das subpopulações, pelo que não será possível retirar conclusões deste *outcome*.

	Tafamidis Meglumine 80mg (N=176)	Placebo (N=177)
TTR Genotype: Variant	4 (2.3)	1 (0.6)
TTR Genotype: Wild-type	2 (1.1)	3 (1.7)

Tabela 20 - Resultados transplante cardíaco (fonte: referência 8)

Capacidade física (teste da marcha aos 6 minutos)

5.3.67. Verificaram-se diferenças significativas, em ambas as subpopulações, ao mês 30 relativamente à linha de base com tafamidis 80 mg vs. placebo.

5.3.68. Para a subpopulação ATTR-CM hereditária a diferença, estimada pela média dos mínimos quadrados, foi de 88,22 na (EP 33,255 [IC 95%: 22,97-153,47]).

5.3.69. Para a subpopulação ATTR-CM wt a diferença é de 79,62 (IC 95%: 56,49-102,75).

		Tafamidis Meglumine 80 mg (N=176)	Placebo (N=177)
Units = meters			
ITR Genotype (Variant)	n	17	8
	Mean	-60.59	-93.88
	SD	81.858	93.675
	Median	-59.00	-85.00
	Min	-229.0	-278.0
	Max	55.0	0
	L.S. Mean	-75.18	-163.40
	S.E.	19.678	26.540
	L.S. Mean Difference from Placebo	88.22	
	S.E. of Difference	33.255	
ITR Genotype (Wild-type)	n	84	62
	Mean	-25.21	-89.13
	SD	85.255	107.234
	Median	-18.50	-79.50
	Min	-299.0	-501.0
	Max	172.0	151.0
	L.S. Mean	-43.34	-122.96
	S.E.	8.678	12.366
	L.S. Mean Difference from Placebo	79.62	
	S.E. of Difference	11.786	
	95% CI of Difference	(56.49, 102.75)	
	Difference p-value	<.0001	

Note: SD = Standard Deviation, S.E. = Standard Error, L.S. = Least Squares, CI = Confidence Interval.
L.S. means are from an ANCOVA (MMRM) model with an unstructured covariance matrix; center and subject within center as random effects; treatment, visit, visit by treatment interaction, ITR genotype (variant and wild-type) by treatment interaction, and ITR genotype by treatment by visit 3-way interaction as fixed effects and Baseline score as covariate.

Tabela 21 - Resultados de capacidade funcional (fonte: referência 8)

Sintomas de Insuficiência Cardíaca por escala validada

5.3.70. Verifica-se uma grande variabilidade de evolução aos 30 meses em ambas as subpopulações, existindo sugestão de maior estabilização com o tafamidis 80 mg que no placebo.

		Baseline NYHA n (%)			
Visit	NYHA at Visit	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Treatment group					
Month 30					
Tafamidis Meglumine 20mg (N=9)	Grade I	1 (11.1)	0	0	0
	Grade II	1 (11.1)	4 (44.4)	0	0
	Grade III	0	2 (22.2)	0	0
	Grade IV	0	0	1 (11.1)	0
Tafamidis Meglumine 80mg (N=21)	Grade I	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
	Grade II	0	7 (33.3)	2 (9.5)	0
	Grade III	0	4 (19.0)	6 (28.6)	0
	Grade IV	0	0	0	0
Placebo (N=10)	Grade I	0	0	0	0
	Grade II	0	6 (60.0)	1 (10.0)	0
	Grade III	0	2 (20.0)	0	0
	Grade IV	0	1 (10.0)	0	0
Baseline NYHA n (%)					
Visit	NYHA at Visit	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Treatment group					
Month 30					
Tafamidis Meglumine 20mg (N=51)	Grade I	2 (3.9)	3 (5.9)	0	0
	Grade II	2 (3.9)	24 (47.1)	3 (5.9)	0
	Grade III	2 (3.9)	10 (19.6)	4 (7.8)	0
	Grade IV	0	0	1 (2.0)	0
Tafamidis Meglumine 80mg (N=90)	Grade I	3 (3.3)	10 (11.1)	0	0
	Grade II	4 (4.4)	38 (42.2)	4 (4.4)	0
	Grade III	2 (2.2)	19 (21.1)	9 (10.0)	0
	Grade IV	1 (1.1)	0	0	0
Placebo (N=72)	Grade I	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0
	Grade II	4 (5.6)	22 (30.6)	4 (5.6)	0
	Grade III	1 (1.4)	20 (27.8)	12 (16.7)	0
	Grade IV	0	3 (4.2)	2 (2.8)	0

Tabela 22 - Resultados na classe NYHA (fonte: referência 8)

Necessidade de dispositivo cardíaco

5.3.71. Foram apresentados apenas dados exploratórios de implantação de pacemaker ou CDI nos doentes, sem análise estatística. Não permitindo retirar conclusões.

Avaliação de parâmetros imagiológicos

5.3.72. Foram apresentados apenas dados exploratórios dos dados imagiológicos nos doentes, sem análise estatística. Não permitindo retirar conclusões.

Evolução dos Biomarcadores

5.3.73. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a diferença entre o tafamidis e o placebo no NT-Pro BNP é de -1890 (IC 95% -4427 a 646).

5.3.74. Na subpopulação ATTR-CM wt, a diferença entre o tafamidis e o placebo no NT-Pro BNP é de -324 a favor do tafamidis (IC 95% -465 a -183).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (crítica, 9)

6.1.1. Na análise dos componentes individuais da avaliação primária, após 30 meses, os doentes tratados com tafamidis apresentaram taxas de sobrevivência estatisticamente superiores comparativamente a placebo, em que 29,5% dos doentes tratados com tafamidis e 42,9% dos doentes em placebo morreram (hazard ratio [HR] 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]).

6.1.2. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a proporção de doentes que morreu no grupo tafamidis 80 mg foi de 38,1% e no grupo placebo foi de 60,5%, HR 0,489 (IC 95%: 0,261-0,919).

6.1.3. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes que morreu no grupo tafamidis 80 mg foi de 24,6% e no grupo placebo foi de 34,3%, HR 0,770 (IC 95%: 0,491-1,206), não atingindo significância estatística neste subgrupo.

Mortalidade cardiovascular (crítica, 9)

6.1.4. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a proporção de doentes com morte cardiovascular no grupo tafamidis 80 mg foi de 38,1% e no grupo placebo foi de 48,8%, HR 0,606 (IC 95%: 0,314-1,170), não atingindo significância estatística neste subgrupo.

6.1.5. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes com mortalidade cardiovascular no grupo tafamidis 80 mg foi de 17,9% e no grupo placebo foi de 28,4%, HR 0,688 (IC 95%: 0,411-1,150), não atingindo significância estatística neste subgrupo.

Qualidade de vida (crítica, 9)

6.1.6. A variação dos mínimos quadrados da pontuação KCCQ-OS aos 30 meses, na comparação do tafamidis com o placebo foi superior no grupo sob tafamidis em 13,7 pontos (IC 95% 9,5 a 17,8).

6.1.7. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a diferença entre o tafamidis e o placebo na escala de qualidade de vida KCCQ-OS é de 19,13 a favor do tafamidis (IC 95% 2,54 a 35,73).

6.1.8. Na subpopulação ATTR-CM wt, a diferença entre o tafamidis e o placebo na escala de qualidade de vida KCCQ-OS é de 12,35 a favor do tafamidis (IC 95% 7,85 a 16,86).

Transplante Cardíaco (crítica, 9)

6.1.9. A ocorrência de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, transplante cardíaco e dispositivo de assistência cardiovascular) foi de 24,3% no grupo do tafamidis e 35,6% no grupo placebo, com um HR de 0,69 (IC 95% 0,49 a 0,98).

6.1.10. Apenas foram submetidos a transplante 5 doentes em cada uma das subpopulações, pelo que não será possível retirar conclusões deste *outcome*.

Internamentos CV (crítica, 8)

6.1.11. Ao longo de 30 meses, o tratamento com tafamidis foi associado a uma menor taxa de internamentos por causas cardiovasculares, com 0,48 internamentos/ano no grupo tafamidis e

0,70 internamentos/ano no grupo placebo, o que corresponde a um RR de 0,68 (IC 95%: 0,56-0,81).

6.1.12. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a proporção de doentes com admissão hospitalar por causas cardiovasculares no grupo tafamidis 80 mg foi de 73,8% e no grupo placebo foi de 60,5%, HR 1,01 (IC 95%: 0,69-1,47), não atingindo significância estatística neste subgrupo.

6.1.13. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes com admissão hospitalar por causas cardiovasculares no grupo tafamidis 80 mg foi de 48,5% e no grupo placebo foi de 60,4%, HR 0,62 (IC 95%: 0,49-0,79).

Sintomas de IC (crítica, 7)

6.1.14. Verifica-se uma grande variabilidade de evolução aos 30 meses em ambas as subpopulações, existindo sugestão de maior estabilização com o tafamidis 80 mg que no placebo.

Arritmias sintomáticas (crítica, 7)

6.1.15. Não foi submetida evidência comparativa para este outcome.

Necessidade de Dispositivo Cardíaco (crítica, 7)

6.1.16. Foram apresentados apenas dados exploratórios de implantação de pacemaker ou CDI nos doentes, sem comparação estatística formal, não permitindo retirar conclusões para este outcome.

Capacidade funcional (crítica, 7)

6.1.17. Ao mês 30, verificaram-se diferenças significativas no TM6m para tafamidis vs. Placebo. O decréscimo do resultado do TM6m foi em média de 30,5m no grupo do tafamidis e 89,7 metros no grupo placebo.

6.1.18. Aos 30 meses a diferença de média de mínimos quadrados foi de 75,7 (IC 95% 57,6 a 93,8).

6.1.19. Para a subpopulação ATTR-CM hereditária a diferença, estimada pela média dos mínimos quadrados, foi de 88,22 (IC 95%: 22,97-153,47).

6.1.20. Para a subpopulação ATTR-CM wt a diferença foi de 79,62 (IC 95%: 56,49-102,75).

Avaliação parâmetros imagiológicos (importante, 6)

6.1.21. Foram apresentados apenas dados exploratórios dos dados imagiológicos nos doentes, sem análise estatística formal, não permitindo retirar conclusões para este outcome.

Avaliação de biomarcadores validados (importante, 5)

6.1.22. Na subpopulação ATTR-CM hereditária, a diferença entre o tafamidis e o placebo no NT-Pro BNP foi de -1890 (IC 95% -4427 a 646), não atingindo significância estatística.

6.1.23. Na subpopulação ATTR-CM wt, a diferença entre o tafamidis e o placebo no NT-Pro BNP é de -324 a favor do tafamidis (IC 95% -465 a -183).

Taxa de eventos adversos (importante, 5)

6.1.24. Relativamente à segurança nos dados globais do estudo, os perfis de segurança de tafamidis e placebo foram similares. Não se observaram diferenças significativas na segurança das duas doses de tafamidis.

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)

6.1.25. Da totalidade dos doentes tratados com tafamidis, 75,4% (n=199) tiveram eventos adversos graves, enquanto que no braço placebo 79,1% (n=140) dos doentes apresentaram eventos adversos graves.

6.1.26. Não foi reportada nenhuma morte relacionada com o tratamento.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

6.1.27. Verificou-se uma redução de dose relacionada com EAs em dois doentes (0,8%) do grupo tafamidis e em quatro doentes (2,3%) do grupo placebo.

6.1.28. As descontinuações da terapêutica devido a eventos adversos ao tratamento ocorreram em 20,1% (n=53) e 26,0% (n=46) dos doentes tratados nos braços tafamidis e placebo, respetivamente.

7. Qualidade da evidência submetida

7.1. Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
ATTR-ACT	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 23 - Avaliação do risco de viés do ensaio ATTR-ACT

<i>Outcomes</i>	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Mortalidade global	Não grave	NA	Não grave	Grave ^(a)	Moderada	Crítico	1
Mortalidade CV	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Baixa	Crítico	1
Transplante cardíaco	Não grave					Crítico	1
Qualidade de vida	Grave ^(c)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1
Internamentos CV	Não grave	NA	Não grave	Grave ^(a)	Moderada	Crítico	1
Sintomas IC	Grave ^(c)					Crítico	1
Capacidade funcional	Grave ^(c)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1
Necessidade de dispositivo cardíaco	Não grave					Crítico	1
Avaliação parâmetros imagiológicos	Não grave					Importante	1
Evolução de biomarcadores validados	Grave ^(c)	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Muito baixa	Importante	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Não grave	NA	Não grave	Muito grave ^(d)	Baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Grave ^(c)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Importante	1

(a) Num dos subgrupos (b) ambos subgrupos não atingem significância estatística (c) não é clara percentagem de *missing data* (d) eventos raros

Tabela 24 - Avaliação da qualidade da evidência

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

8.1. Analisou-se o benefício adicional do tafamidis na indicação “tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).”

8.2. Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ATTR-ACT.

8.3. Este estudo inclui os dois subgrupos de CM definidos na matriz de avaliação inicial (CM hereditária e CM wt), bem como duas doses de tafamidis (20mg e 80mg), o que limita a interpretação dos dados do estudo.

8.4. Considera-se que existe indicação de superioridade do tafamidis face a placebo (mortalidade HR 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]) na população global em avaliação.

9. Valor terapêutico acrescentado

9.1. Analisou-se o benefício adicional do tafamidis na indicação “tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).”

9.2. Considerou-se a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ATTR-ACT.

9.3. Este estudo inclui os dois subgrupos de CM definidos na matriz de avaliação inicial (CM hereditária e CM wt), bem como duas doses de tafamidis (20mg e 80mg), o que limita a interpretação dos dados do estudo.

9.4. Considera-se que existe indicação de VTA *minor* do tafamidis face a placebo (mortalidade HR 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]) na população global em avaliação.

10. Avaliação económica

10.1. Foi realizado um estudo de avaliação económica do tafamidis no tratamento da ATTR-CM (amiloidose associada à transtirretina em doentes adultos com miocardiopatia), mutada ou de tipo selvagem (wt). O comparador foram os melhores cuidados de suporte (MCS).

10.2. Foi desenvolvido um modelo de Markov com estados de saúde em base a classificação New York Heart Association (NYHA) de falência cardíaca: classes I, II, III e IV. A análise foi realizada de forma separada para os dois subgrupos: i) Doentes adultos com cardiomiopatia TTR mutada; ii) Doentes adultos com cardiomiopatia TTR wt.

10.3. Os dados de eficácia foram retirados do ensaio clínico ATTR-ACT, avaliado pela CE-CATS. Este ensaio teve uma duração de 30 meses. Após este período, foi permitido crossover, tendo todos os doentes inicialmente aleatorizados para placebo iniciado tratamento com tafamidis. A extensão da análise a longo-prazo do ensaio ATTR-ACT permitiu obter dados de eficácia até aos 49 meses no braço tafamidis. Após este período, usaram-se curvas paramétricas para extrapolar os resultados.

10.4. Ao final dos 49 meses, 64% dos doentes mantinha-se em tratamento com tafamidis. A proporção de doentes em tratamento foi extrapolada considerando as curvas paramétricas. O impacto dos eventos adversos (EA) é considerado pelos custos associados, mas o seu impacto na qualidade de vida não é modelizado explicitamente uma vez que os ponderadores de qualidade de vida em cada estágio já incluem a população de doentes que sofreu EA. Consideraram-se como EA a diarreia e a infeção no trato urinário, ambos mais frequentes no braço de controlo.

10.5. No âmbito do ensaio ATTR-ACT, foi aplicado o questionário EQ-5D-3L, estimando-se as utilidades por classe NYHA e por braço terapêutico, para cada um dos subgrupos. Os resultados do EQ-5D-3L do ensaio foram valorizados com base nas tarifas para a população geral portuguesa.

10.6. A medição de recursos foi realizada com base num painel de peritos especialistas em Cardiologia e Medicina Interna (Cardiologia e Medicina Interna). Os peritos identificaram as consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT), medicação e sistemas de assistência cardíaca e circulatória por classe NYHA. As taxas de internamentos por causas cardiovasculares basearam-se nos dados do ensaio clínico (com dados cada 6 meses). Os recursos foram valorizados com as fontes habituais.

11. Conclusões

11.1. Analisou-se o benefício adicional do tafamidis na indicação “tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).”

11.2. Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa seria o estudo ATTR-ACT.

11.3. Este estudo inclui os dois subgrupos de CM definidos na matriz de avaliação inicial (CM hereditária e CM wt), bem como duas doses de tafamidis (20mg e 80mg), o que limita a interpretação dos dados do estudo.

11.4. Considera-se que existe indicação de superioridade do tafamidis face a placebo (mortalidade HR 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]) na população global em avaliação.

11.5. Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

11.5.1. Na análise dos componentes individuais da avaliação primária, após 30 meses, os doentes tratados com tafamidis apresentaram taxas de sobrevivência estatisticamente superiores comparativamente a placebo, em que 29,5% dos doentes tratados com tafamidis e 42,9% dos doentes em placebo morreram (hazard ratio [HR] 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]).

11.5.2. Na subpopulação ATTR-CM hereditária sob tafamidis 80mg, a proporção de doentes que morreu foi de 38,1% e no grupo placebo foi de 60,5%, HR 0,489 (IC 95%: 0,261-0,919).

11.5.3. Na subpopulação ATTR-CM wt, a proporção de doentes que morreu no grupo tafamidis 80 mg foi de 24,6% e no grupo placebo foi de 34,3%, HR 0,770 (IC 95%: 0,491-1,206), não atingindo significância estatística neste subgrupo, mas sendo o efeito consistente com a população global.

11.5.4. Relativamente à qualidade de vida, a variação dos mínimos quadrados da pontuação KCCQ-OS aos 30 meses, na comparação do tafamidis com o placebo foi superior no grupo sob tafamidis em 13,7 pontos (IC 95% 9,5 a 17,8).

11.5.5. Na subpopulação ATTR-CM hereditária sob tafamidis 80mg, a diferença entre o tafamidis e o placebo na escala de qualidade de vida KCCQ-OS é de 19,13 a favor do tafamidis (IC 95% 2,54 a 35,73).

11.5.6. Na subpopulação ATTR-CM wt, a diferença entre o tafamidis e o placebo na escala de qualidade de vida KCCQ-OS é de 12,35 a favor do tafamidis (IC 95% 7,85 a 16,86).

11.5.7. Relativamente à segurança, nos dados globais do estudo, os perfis de segurança de tafamidis e placebo foram similares. Os grupos sob tafamidis apresentaram numericamente menos eventos adversos grave e descontinuação da terapêutica por EAs do que o grupo placebo.

11.6.8. De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy; Ther Adv Neurol Disord (2013) 6(2) 129 –139 DOI: 10.1177/ 1756285612470192
2. Jose Nativi-Nicolau and Mathew S. Maurer; Amyloidosis Cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types; Volume 33 Number 00 Month 2018;
3. Ando et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:31;
4. Resumo das Características do Medicamento - tafamidis;
5. Centro de Medicina Baseada na Evidência. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de tafamidis (Vyndaqel®) no tratamento da amiloidose associada à transtirretina em doentes adultos com miocardiopatia. Abril 2020.
6. ATTR-CM Executive Summary; Tafamidis Global Value Dossier Version: 5.0 2nd REVISED Release date: 8 January 2020;
7. CSR do estudo ATTR-ACT;
8. Resposta da empresa a pedido de elementos de 15 de junho de 2020.