Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16B, 02-092 Warszawa.

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **6**

1 Cel opracowania **10**

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji **11**

2.1 Metodyka 11

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 11

2.1.2 Selekcja informacji 11

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 13

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 14

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych 14

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych 14

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji 15

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 15

2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych 16

2.2.3 Ocena wiarygodności badań 19

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych 20

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych 31

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji **32**

3.1 Metodyka 32

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 32

3.1.2 Selekcja informacji 33

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 33

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 34

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych 35

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych 35

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji 36

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 36

3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych 37

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań 39

3.2.4 Ocena jakości informacji 41

3.2.5 Ocena wiarygodności badań 41

4 Analiza heterogeniczności badań **42**

5 Strategia analizy danych **43**

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej **44**

6.1 Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych 44

6.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny 45
6.1.2 Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych 45
6.2 Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT 46
6.3 Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS 46
6.4 Wyniki w subpopulacjach 47
7 Analiza bezpieczeństwa 49
7.1 Wyniki Maurer 2018 49
7.2 Wyniki dostępne na stronie *clinicaltrials.gov* 53
8 Analiza skuteczności praktycznej 56
9 Analiza wyników post-hoc 57
9.1 Li 2020 57
9.2 Rapezzi 2021a 58
10 Analiza wyników fazy przedłużonej 61
11 Podsumowanie wyników 64
11.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej 64
11.2 Analiza bezpieczeństwa 64
12 Ograniczenia 66
13 Dyskusja 68
13.1 Dostępne dane i zastosowane metody 68
14 Wnioski 73
15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 74
16 Aneks 2. Prace włączone do opracowania 77
16.1 Opracowania wtórne 77
16.2 Badania pierwotne 77
17 Aneks 3. Prace wykluczone 81
17.1 Opracowania wtórne 81
17.2 Badania pierwotne 82
18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych 86
19 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa 87
20 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane 89
21 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 91
22 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji 98
22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 98
22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 100
22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 103
22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 103
22.5 Opis punktów końcowych 105
22.6 Randomizacja i zaślepienie 105
22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 105

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 106
23 Aneks 9. Algorytm punktacji metodą Finkelsteina-Schoenfelda 108
24 Aneks 10. Kwestionariusz KCCQ 110
25 Aneks 11. Badanie Lockwood 2020 114
Spis rysunków 118
Spis tabel 119
Bibliografia 121

Wykaz skrótów i akronimów

6-MWT	test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATTR	amyloidoza transtyretynowa (ang. *transthyretin-related amyloidosis*)
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*)
ATTRm	Amyloidoza transtyretynowa dziedziczna (ang. *hereditary transthyretin-related amyloidosis*)
ATTRwt	Amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin-related amyloidosis*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*)
HR	iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health- related quality of life*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
KCCQ-OS	*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body-mass index*)
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)
NYHA	skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (*New York Heart Association*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. *population, intervention, comparator, outcomes, study type*)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
TESPO	Program Wzmożonego Nadzoru nad Przebiegiem Ciąży i Rozwojem Noworodka (ang. *Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes*).
THAOS	Transthyretin *Amyloidosis Outcomes Survey*
TTR	transtyretyna (ang. *transthyretin*)
WR	współczynnik „wygranych” (ang. *win ratio*)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 24 marca 2021 roku. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania pierwotnego (ATTR-ACT) w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności.

Skuteczność eksperymentalną leku przedstawiono w porównaniu złączonej dawki megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) z placebo. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla łączonej dawki megluminianu tafamidisu z publikacji Maurer 2018 (badanie ATTR-ACT) oraz wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu preparatu w dawce 80 mg dostępne na stronie clinicaltrials.gov.

Wnioskowana interwencja - tafamidis w dawce 61 mg odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu, co udowodniono w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 dotyczącym biorównoważności tych preparatów. Dlatego właściwe jest podejście zastosowane w niniejszej analizie, w którym z uwagi na brak badań dedykowanych tafamidisowi w dawce 61 mg zaprezentowano dane dla megluminianu tafamidisu we właściwej dawce.

Wyniki — dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych [Park 2019, Gutiérrez 2019, Marques 2020, Gertz 2020 i Lamb 2021] oraz jeden raport HTA [CADTH 2020], w których odnaleziono porównanie megluminianu tafamidisu z placebo. W żadnym z opracowań nie przeprowadzono metaanalizy badań, ponieważ odnaleziono pojedyncze badanie, uwzględniające predefiniowany komparator.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że terapia megluminianem tafamidisu cechuje się wyższą skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W dwóch publikacjach autorzy wskazali, iż istnieją leki mogące stanowić w przyszłości alternatywę dla megluminianu tafamidisu, jednak związane jest to z ryzykiem gorszych rezultatów w dłuższej perspektywie czasu. Dodatkowo w przypadku obu przytoczonych terapii alternatywnych brakuje randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ATTR-CM. Zatem jak wynika z przytoczonych publikacji megluminian tafamidisu jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia ATTR-CM zarówno dziedzicznej, jak i typu dzikiego.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie (w 14 publikacjach), dwa opracowania post-hoc (w trzech publikacjach) oraz jedno badanie długoterminowe LTE (w siedmiu publikacjach) odnoszące się do wyników ATTR-ACT.

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania tafamidisu w leczeniu ATTR-CM. Wynika to z faktu, iż tafamidis jest technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu. Ponadto status choroby rzadkiej oraz ograniczona diagnostyka w zakresie wskazania dostarczają trudności w zebraniu grupy badanej, co może przekładać się na liczbę dostępnych publikacji.

Wyniki — analiza skuteczności

W analizie skuteczności uzyskano lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie:

- hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
    - zgonów z dowolnej przyczyny,
    - częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- zmiany wyniku podstawowego w 6-minutowym teście marszu,
- zmiany wyniku podstawowego KCCQ-OS.

Wyniki — analiza bezpieczeństwa

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią megluminianem tafamidisu i placebo. Megluminian tafamidisu uzyskał lepsze wyniki w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Wyniki — analiza post-hoc

W przebiegu przeglądu odnaleziono dodatkowo dwa badanie post-hoc — Li 2020 i Rapezzi 2021a. W analizie Li 2020 zaprezentowano statystyczną metodę ekstrapolacji w celu oszacowania przeżycia z megluminianem tafamidisu w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTR-CM po upływie 30 miesięcy trwania ATTR-ACT. Szacunkowa mediana całkowitego przeżycia przy zastosowaniu modelu gamma dodatkowo potwierdziła skuteczność megluminianu tafamidisu w leczeniu ATTR-CM, a także sugerowała potencjalnie większe korzyści dla pacjentów w zakresie jakości życia niż spodziewano się do tej pory.

Z kolei analiza Rapezzi 2021a dotyczyła porównania wyników u pacjentów z ATTR dziedziczną i typu dzikiego włączonych do badania ATTR-ACT. W analizie potwierdzono lepsze rokowanie pacjentów z ATTR typu dzikiego w porównaniu z pacjentami z dziedziczną ATTR. Stosowanie megluminianu tafamidisu w podobnym stopniu wpłynęło na zmniejszenie liczby zgonów i pogorszenia wyników 6MWT i KCCQ-OS w obu subpopulacjach. Dodatkowo, w interpretacji wyników analizy należy wziąć pod uwagę stan pacjentów w subpopulacjach w momencie włączenia do badania — pacjenci z dziedziczną ATTR częściej wykazywali gorszą klasę w skali NYHA. Zatem megluminian tafamidisu wpływa korzystnie na pacjentów w obu subpopulacjach, zaś różnice w efektach leczenia mogą wynikać nie ze słabszego działania leku, a z gorszego stanu pacjentów w momencie postawienia diagnozy. Dlatego dane te stanowią potwierdzenie skuteczności megluminianu tafamidisu u wszystkich pacjentów z ATTR-CM, niezależnie od genotypu.

Wyniki — analiza wyników fazy przedłużonej

W badaniu Damy 2020a zaprezentowano wyniki dodatkowych analiz badania ATTR-ACT i badania fazy przedłużonej (LTE), osobno porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek 80mg i 20 mg megluminianu tafamidisu z placebo, a także zmian w biomarkerach i przeżyciu pacjentów. Przy dłuższej ekspozycji pacjentów stwierdzono istotną korzyść w zakresie przeżycia przy stosowaniu megluminianu tafamidisu 80 mg (dawka biorównoważna z tafamidisem w dawce 61 mg) w porównaniu z 20 mg. Analiza bezpieczeństwa dała z kolei wyniki porównywalne do uzyskanych w przypadku 30-miesięcznego badania ATTR-ACT.

Chociaż badanie ATTR-ACT nie zostało zaprojektowane do oceny względnej skuteczności każdej dawki megluminianu tafamidisu, wyniki badania długoterminowego LTE przemawiają jednoznacznie za stosowaniem dawki 80 mg jako preferowanej. Podsumowując, dane te potwierdzają, iż stosowanie megluminianu tafamidisu 80 mg stanowi optymalne i bezpieczne rozwiązanie u pacjentów z ATTR-CM.

Dodatkowe dane

W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów naukowych dla oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tafamidisu odnaleziono dwa badania opisujące skuteczność i bezpieczeństwo megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg w leczeniu pacjentów z ATTR-CM (Maurer 2015 i Falk 2011) oraz dwie analizy, w których dokonano porównania populacji z badania ATTR-ACT z rzeczywistą populacją chorych na ATTR-CM (Canepa 2019 i Bezard 2020).

W badaniu Maurer 2015 96,8% pacjentów osiągnęło stabilizację TTR po 6 tygodniach, zaś 89,3% po 12 miesiącach badania. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że poziom NT-proBNP u pacjentów nie uległ znaczącemu wzrostowi w przebiegu analizy, zaś poziomy troponiny I i troponiny T uległy umiarkowanemu wzrostowi. Nie wykazano istotnych klinicznie zmian w badaniu echokardiograficznym. Megluminian tafamidisu był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak u 22,6% pacjentów zaobserwowano występowanie biegunki.

Wyniki badania otwartego Falk 2011 wskazały, iż leczenie megluminianem tafamidisu w dawce niższej niż zalecana było efektowne w zakresie stabilizacji TTR i było dobrze tolerowane przez pacjentów, jednocześnie nie wpłynęło znacząco na większość parametrów biochemicznych i echokardiograficznych. Wyniki badań dla megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg pozwalają wnioskować, że dalsza ocena preparatu w leczeniu ATTR-CM jest uzasadniona oraz, że lek podawany w dawce zalecanej w analizowanym wskazaniu ma potencjał do osiągnięcia lepszych rezultatów niż uzyskane w badaniu ATTR-ACT, gdzie część pacjentów przyjmowała lek w dawce 20 mg, co mogło znacząco zaniżyć wyniki sku-teczności leku w tym badaniu.

W badaniu Canepa 2019 podjęto próbę oceny reprezentatywności populacji w ATTR-CM w odniesieniu do realnej liczby chorych zidentyfikowanych w pięciu włoskich ośrodkach. Porównywano główne cechy pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w ATTR-ACT, z cechami dużej włoskiej kohorty pacjentów z ATTR-CM, gdzie uwzględniono wszystkich chorych, u których zdiagnozowano ATTR-CM.

Próba obejmowała 507 pacjentów rasy białej z pięciu włoskich ośrodków, rejestrowanych między styczniem 2010 r. a sierpniem 2018 r., niezależnie od ich stanu klinicznego w chwili rozpoznania oraz stanu zdrowia podczas obserwacji. Wiek oraz rozkład występowania AT-TRwt-CM i ATTRm-CM u pacjentów były porównywalne między badaniami. W realnych warunkach wśród chorych występował mniejszy odsetek mężczyzn, natomiast częściej obserwowano nadciśnienie i cukrzycę. Ponadto, stan zdrowia badanych w Canepa 2019 był znacznie lepszy niż u badanych w ATTR-ACT. U pacjentów w realnych warunkach częściej rozpoznawano łagodniejszą postać choroby pod względem klasy czynnościowej NYHA, parametrów hemodynamicznych i biomarkerów. Korzystniejszy profil kliniczny może wynikać z większej świadomości, związanej z lepszym poznaniem ATTR-CM w ostatnich latach oraz z powszechnym stosowaniem technik obrazo-wania serca umożliwiających wcześniejszą i nieinwazyjną diagnostykę choroby.

Z kolei celem badania obserwacyjnego Bezard 2020 było porównanie charakterystyki pacjentów z ATTR w rzeczywistej populacji i zaprezentowanej w badaniu ATTR-ACT, a także ocena wpływu leczenia megluminianem tafamidisu na czas przeżycia wolny skutków sercowo-naczyniowych u pacjentów.

W badaniu Bezard 2020 pacjenci spełniający kryteria włączenia do ATTR-ACT stanowili 72% (N = 467) populacji, co potwierdza reprezentatywność kohorty ATTR-ACT w warunkach rzeczywistych. Główną różnicą między kohortą a populacją z badania ATTR-ACT był wyższy odsetek pacjentów z dziedziczną ATTR (92% z fenotypem kardiologicznych lub mieszanych) w porównaniu z odsetkiem przedstawionym w badaniu ATTR-ACT.

Medianę czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych oceniano dla wszystkich 648 pacjentów, chociaż zakres obserwacji był różny w poszczególnych podgrupach pacjentów. W przypadku czystego fenotypu kardiomiopatycznego lub mieszanego mediana czasu obserwacji w całej kohorcie wyniosła 629 dni [Q1-Q3: 187-1357].

Pacjenci z amyloidozą ATTR-CM leczeni megluminianem tafamidisu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi (N = 98) byli młodsi (69, SD±10 lat vs. 78, SD±9), rzadziej z nadciśnieniem tętniczym (p = 0,0002) oraz wykazywali niższe poziomy proBNP i troponiny oraz wyższy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej na początku badania. U pacjentów z ATTR-CM mediana czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych była istotnie niższa (p <0,001) u pacjentów nieleczonych (771 dni [Q1-Q3: 686-895]) w porównaniu z leczonymi pacjentami (1565 dni [Q1-Q3: 1010-2400]).

Badanie potwierdziło pozytywny wpływ megluminianu tafamidisu, który zaobserwowano w badaniu ATTR-ACT. Leczenie wiązało się z dłuższą medianą czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u pacjentów z dziedziczną ATTR. Ponadto, w badaniu zaobserwowano, iż pomimo minimalnego odsetka pacjentów z ATTR typu dzikiego leczonych megluminianem tafamidisu (N = 17), korzyść z leczenia ponoszą wszyscy pacjenci ATTR-CM, niezależnie od genotypu.

Podsumowanie i wnioski

Megluminian tafamidisu jest skuteczny w leczeniu pacjentów z ATTR-CM, tj. prowadzi do korzystniejszego rokowania w zakresie ryzyka zgonu oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w przypadku braku dedykowanego leczenia. Dodatkowo poprawia wynik w teście 6-MWT oraz ocenę w kwestionariuszu KCCQ-OS. Zatem jednocześnie daje efekty w postaci wydłużenia życia i poprawy jego jakości.

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że megluminian tafamidisu w leczeniu chorych z ATTR-CM jest związany z statystycznie istotnym:

- obniżeniem liczby zgonów z dowolnej przyczyny,
- zredukowaniem liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- lepszym wynikiem w teście 6-MWT oraz w kwestionariuszu KCCQ-OS.

Produkt leczniczy Vyndaqel® adresowany jest do pacjentów z ATTR-CM, dla których obecnie jedyną dostępną metodą terapii jest leczenie objawowe niewydolności serca, w związku z czym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest klinicznie wskazane. Objęcie refundacją terapii tafamidisem stanowi jedyną dostępną formę leczenia modyfikującego ATTR-CM i tym samym umożliwi specjalistom zastosowanie ukierunkowanego na chorobę leczenia pacjentów. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jego leczenia oraz poprawi komfort pacjenta oraz jego opiekunów.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) [redacted].

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Vyndaqel®] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) z niewydolnością serca [redacted]
Interwencja (I)	Tafamidis (Vyndaqel®) w dawce 61 mg* w stosowaniu dożywotnim
Komparator (C)	brak specyficznego leczenia (reprezentowany przez placebo w badaniach klinicznych)
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność i bezpieczeństwo: zgon z dowolnej przyczyny, częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu, miara zdolności funkcjonowania, zdarzenia niepożądane.
Typy badań (S)	randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.

* Produkt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Biorównoważność preparatów udowodniono w badaniu Lockwood 2020, którego wyniki zaprezentowano w rozdziale 25. Zgodnie z zapisami Vyndaqel ChPL EMA uznała biorównoważność produktów. W rozdziale 13.1 przedstawiono dodatkowo wyniki dla dawki 20 mg.

EMA — European Medicines Agency; PICOS — populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Wyszukiwanie wykonano 8 kwietnia 2020 r. Ostatniej aktualizacji przeglądu dokonano 24.03.2021 r.

Przeprowadzono jeden przegląd, uwzględniając zarówno skuteczność eksperymentalną, jak i praktyczną, dlatego poniżej przedstawiono wspólny opis metodyki.

W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstitut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

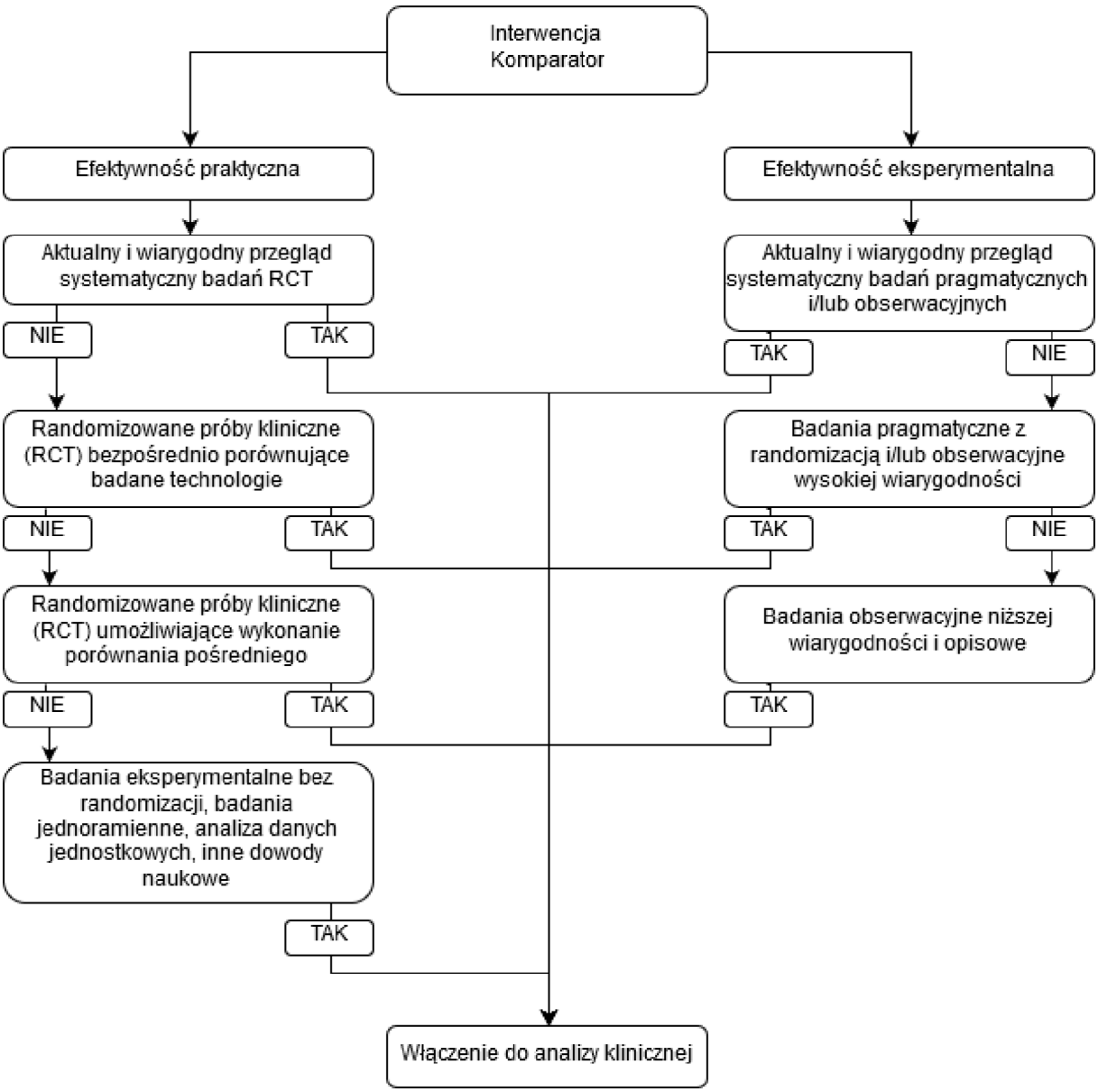
Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wy-

kluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 24 marca 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie tafamidisu oraz wybranego komparatora, tj. braku specyficznego leczenia (reprezentowanego przez placebo w badaniach klinicznych)). W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Tafamidis w dawce 61 mg odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Udowodniono to w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 dotyczącym biorównoważności tych preparatów. Zgodnie z zapisami Vyndaqel ChPL biorównoważność produktów została także uznana przez *European Medicines Agency* (EMA). Dlatego w niniejszej analizie za zasadne uznano przeprowadzenie przeszukiwania pod kątem obu wymienionych preparatów, co zostało ujęte w strategii wyszukiwania zaprezentowanej w rozdz. 15. Należy zauważyć, iż autorzy publikacji, przytaczanych w niniejszej analizie, często stosują nazwy tafamidis oraz megluminian tafamidisu zamiennie, traktując je jako równoważne. Dla zachowania spójności w dalszej części niniejszej analizy, przy opisie publikacji odnoszących się do badania ATTR-ACT stosowano właściwą nazwę preparatu, tj. megluminian tafamidisu, nawet jeśli autorzy posługiwali się nazwą tafamidis. Wyniki badania Lockwood 2020 zaprezentowano w rozdziale 25.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
    - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
    - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library; lub rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu;

spełniające następujące kryteria:

- populacja — dorośli chorzy cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM, ang. *Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*)[1];
- interwencja — tafamidis (Vyndaqel®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [Vyndaqel ChPL];
- komparator — placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - zgon z dowolnej przyczyny,

[redacted]

    - częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
    - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu,
    - zmiana wyniku KCCQ-OS,
    - zdarzenie niepożądane.
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające stosowanie tafamidisu w dawce lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [redacted] według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 21). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania [redacted]. Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza [redacted] Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
    - cel pracy;
    - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
        - populację,
        - interwencję,
        - rodzaj badań,
        - oceniane punkty końcowe;
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
    - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
    - rodzaj włączonych badań;
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:

    - skuteczności eksperymentalnej,
    - skuteczności praktycznej lub
    - bezpieczeństwa;
- wnioski autorów opracowania.

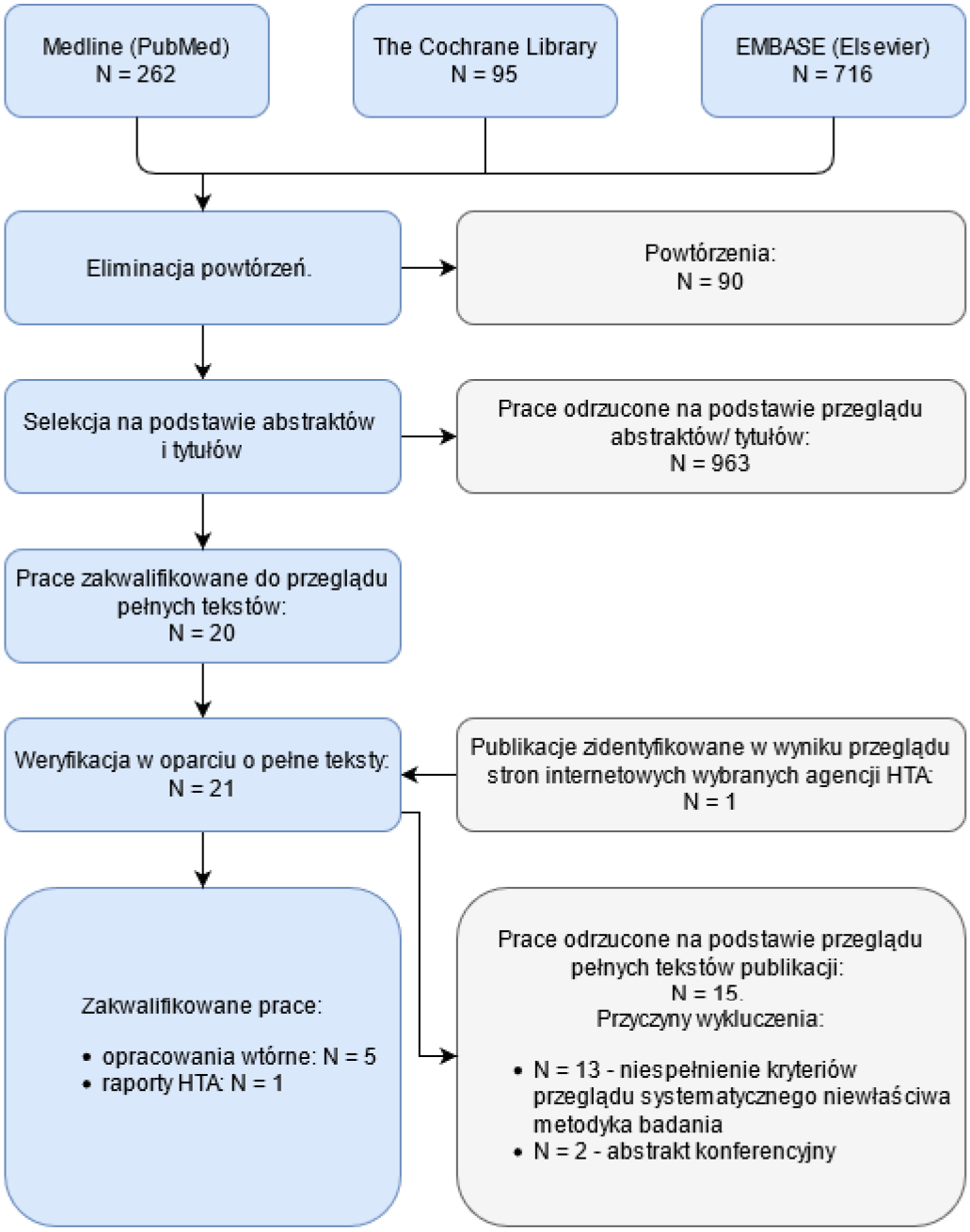
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla tafamidisu oceniono wstępnie 1073 abstraktów. Po selekcji pod kątem tytułów i abstraktów, zidentyfikowano 20 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 15 prac zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo jeden raport HTA spełniający kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych [Park 2019, Gutiérrez 2019, Marques 2020, Gertz 2020 i Lamb 2021] oraz jeden raport HTA [CADTH 2020]. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 16.1 i 17.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 35). W opracowaniach włączonych do analizy przeprowadzono ocenę jakościową (rodzaj badań IB wg wytycznych AOTMiT). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Park 2019	od 1966 r do października 2019 r w bazach danych: PubMed i ClinicalTrials.gov	IB	Przegląd dostępnej literatury i istotnych szczegółów dotyczących farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa tafamidisu oraz jego miejsca w leczeniu ATTR-CM	pacjenci z ATTR-CM	megluminian tafamidisu	badania kliniczne	skuteczność, bezpieczeństwo	analiza jakościowa
Gertz 2020	od 1 stycznia 2000 r do 31 grudnia 2019 r. w bazach danych: MEDLINE, Scopus, PubMed i EMBASE	IB	Przegląd zaleceń opartych na dowodach naukowych, które pozwolą lekarzom na wcześniejsze zdiagnozowanie pacjentów z amyloidozą i umożliwią dokładną ocenę stopnia zaawansowania i poradnictwo dotyczące rokowania	pacjenci z AL i ATTR	brak z góry określonej interwencji	randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, wysokiej jakości badania kohortowe, serie przypadków lub opisy przypadków	brak określonych z góry punktów końcowych	analiza jakościowa
Marques 2020	Bazy Pubmed, Embase z datą odcięcia: 29.11.2019	IB	Ocena dostępnych danych dot. skuteczności leczenia kardiomiopatii transtyretynowej	dorośli pacjenci z dziedziczną ATTR-CM lub typu dzikiego	jeden z poniższych środków: AG10, Diflunisal, megluminian tafamidisu, Inotersen, Patisiran, Doksycyklina i	RCT niezależnie od zaślepienia, badania nie-RCT, obserwacyjne, jednoramienne, kohortowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy RCT/nie-RCT	Wyniki sercowo-naczyniowe: biomarkery, parametry EKG lub Holtera, parametry obrazowania, testy funkcjonalne,	analiza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
					kwas tauroursodeoksycholowy lub kwa ursodeoksycholowy, ekstrakt z zielonej herbaty (3-galusan epigallokatechiny)		jakość życia, arytmie, hospitalizacja, zgon	
Gutiérrez 2019	do września 2017 r w bazach PubMed, Cochrane oraz EMBASE	IB	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych lub aktualnie badanych metod leczenia dziedzicznej ATTR	Pacjenci z ATTR	diflunisal, patisyran i inne alternatywne terapie, w tym przeszczep wątroby	badania kliniczne	brak określonych z góry punktów końcowych	analiza jakościowa
Lamb 2021	bazy EMBASE i PubMed od 1946 r. do 25 października 2020 r.	IB	przegląd literatury dotyczącej stosowania tafamidisu w ATTR-CM	Pacjenci z ATTR-CM	megluminian tafamidisu	badania kliniczne	brak określonych z góry punktów końcowych	analiza jakościowa

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ATTR-CM — kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] opisanej w rozdziale 21. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 3). Wszystkie włączone przeglądy systematyczne uzyskały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenach krytycznych.

Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź				
	Park 2019	Gertz 2020	Gutiérrez 2019	Marques 2020	Lamb 2021
Pytanie 1	tak	nie	nie	tak	nie
Pytanie 2	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 3	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	tak	tak	tak	nie
Pytanie 6	nie	nie	nie	tak	nie
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 9a	nie	nie	nie	tak	nie
Pytanie 9b	nie	nie	nie	tak	nie
Pytanie 10	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 11a	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 11b	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 13	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 14	nie	nie	tak	nie	nie
Pytanie 15	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 16	tak	nie	tak	tak	tak

Pytanie	Odpowiedź				
	Park 2019	Gertz 2020	Gutiérrez 2019	Marques 2020	Lamb 2021
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;
Interpretacja wyniku: wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowań wtórnych oraz raportu HTA włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Przeglądy systematyczne

2.2.4.1.1 Park 2019

Celem opracowania Park 2019 był przegląd dostępnej literatury dotyczącej mechanizmów farmakologicznych, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tafamidisu oraz ocena jego miejsca w leczeniu pacjentów z ATTR-CM. Przegląd obejmował publikacje zamieszczone w bazie PubMed i na stronie clinicaltrials.gov opublikowane do października 2019 r.

Do przeglądu włączono 3 badania dotyczące leczenia megluminianem tafamidisu u chorych z ATTR-CM, w tym jedno dotyczące dawkowania zgodnego z ChPL Vyndaqel — ATTR-ACT. Jest to badanie RCT III fazy z udziałem 441 pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego (ATTRwt-CM) lub dziedzicznego (ATTRm-CM), randomizowanych w stosunku 2:1:2 do grup otrzymujących odpowiednio: 80 mg lub 20 mg megluminianu tafamidisu lub placebo raz dziennie, doustnie przez 30 miesięcy.

W pierwotnej analizie dokonano hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny, a następnie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w horyzoncie 30 miesięcy metodą Finkelsteina-Schoenfelda [Maurer2017]. W badaniu uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki w łączonej dawce megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) w porównaniu z placebo [HR=1,695, 95% CI=(1,255; 2,289)]. W 30 miesięcznym horyzoncie badania w łączonej grupie megluminianu tafamidisu zaobserwowano lepsze wyniki dla względnego zmniejszenia liczby zgonów z dowolnej przyczyny o 30% (29,5% vs 42,9%; HR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96)] i niższy roczny wskaźnik hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [(0,48 vs 0,70 rocznie; 95% CI=(0,56; 0,81)] w porównaniu z placebo. Korzyści zidentyfikowane w pierwotnej analizie wynikały z poprawy wyników u pacjentów z niewydolnością serca klasy I/II w skali NYHA. W grupie pacjentów z III klasą NYHA wyniki dla liczby zgonów nie wykazały istotności statystycznej i zaobserwowano znaczny wzrost hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. W analizie podgrupy pacjentów z ATTRm-CM nie stwierdzono istotnej poprawy w hierarchicznej ocenie w ramieniu megluminianu tafamidisu (wartość p wyznaczona

metodą Finkelsteina-Schoenfelda = 0,3), z kolei w podgrupie pacjentów z ATTRwt-CM w ramieniu megluminianu tafamidisu zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie wspomnianego punktu końcowego (p<0,001). W porównaniu z placebo, wśród pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu w dawce 80 mg obserwowano znacznie niższą liczbę zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i lepszy wynik hierarchicznie ocenianego punktu końcowego. Megluminian tafamidisu w dawce 20 mg nie zmniejszył ogólnej liczby zgonów w porównaniu z placebo. Jednak u pacjentów, którzy otrzymywali megluminian tafamidisu w dawce 20 mg na dobę, uzyskano lepszy wynik w zakresie hierarchicznie ocenianego punktu końcowego niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo (p=0,005).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, u wszystkich pacjentów stosujących megluminian tafamidisu zaobserwowano lepszy wynik testu 6MWT (średnia różnica najmniejszych kwadratów: 75,68 m, ±9,24, p <0,001) i wyniku kwestionariusza KCCQ-OS (13,65, ±2,13, p < 0,001), z różnicami zaobserwowanymi po raz pierwszy w 6. miesiącu dla obu punktów końcowych. Należy zauważyć, że wyniki megluminianu tafamidisu w zmniejszeniu liczby zgonów z dowolnej przyczyny i czasu do pierwszej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zostały zaobserwowane odpowiednio po 18. i 9. miesiącu badania, co wskazuje na zauważalną korzyść z leczenia megluminianem tafamidisu. W świetle zaprezentowanych wyników megluminian tafamidisu w dawce 80 mg był preferowaną dawką w leczeniu ATTR-CM.

W badaniu ATTR-ACT częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach badania. Obserwowano głównie zdarzenia niepożądane o nasileniu od łagodnego po umiarkowane.

2.2.4.1.2 Gutiérrez 2019

Celem opracowania Gutiérrez 2019 była analiza skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych lub aktualnie badanych metod leczenia dziedzicznej ATTR. Przegląd obejmował publikacje opublikowane w bazach PubMed, Cochrane oraz EMBASE do września 2017 r.

Do przeglądu włączono badania dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji obejmującej powyżej 10 pacjentów, z uwzględnieniem dostępnych oraz znajdujących się w fazie badawczej metod leczenia.

Ostatecznie do przeglądu włączono 21 artykułów. Wśród 16 odnalezionych badań klinicznych 11 dotyczyło tafamidisu lub megluminianu tafamidisu[2], pozostałe zaś diflunisalu, patisyranu i innych alternatywnych terapii, w tym przeszczepu wątroby. Po zakończeniu przeglądu systematycznego pojawiły się dodatkowe trzy badania III fazy dotyczące tafamidisu, patisiranu i inosertenu, które zostały uwzględnione przez autorów w przeglądzie.

[2] W publikacji Gutiérrez 2019 przy opisie wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego autorzy posługiwali się nazwą produktu „tafamidis". Mając na uwadze, iż uwzględnione w niniejszej analizie badanie ATTR-ACT dotyczy stosowania megluminianu tafamidisu, przytaczając dane z publikacji Gutiérrez 2019 dotyczące tego badania, stosowano właściwą nazwę preparatu (tj. megluminian tafamidisu), niezależnie od terminologii przyjętej przez autorów publikacji. Odnosząc się do pozostałych informacji zawartych w publikacji stosowano nazewnictwo za autorami.

Wśród badań dotyczących leczenia megluminianem tafamidisu jedno — badanie III fazy ATTR-ACT — było zgodne z założeniami niniejszej analizy w zakresie populacji i dawkowania leku.

W badaniu wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną ATTR-CM leczenie tafamidisem daje korzyści w postaci zmniejszenia liczby zgonów z dowolnej przyczyny i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Wyjątek stanowili pacjenci z niewydolnością serca w klasie III NYHA. Leczenie megluminianem tafamidisu również znacząco zmniejszyło spadek wydolności funkcjonalnej i jakości życia u pacjentów. Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych były podobne w grupach otrzymujących megluminian tafamidisu i placebo. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia było rzadsze u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu niż u pacjentów otrzymujących placebo. Poniżej zaprezentowano podsumowanie wyników badania ATTR-ACT opublikowanych w przeglądzie Gutiérrez 2019.

Tab. 4. Wyniki badania ATTR-ACT z publikacji Gutiérrez 2019.

Punkt końcowy	Megluminian tafamidisu łącznie*, (N=264)	Placebo, (N=177)	HR (95% CI)
Zgon z dowolnej przyczyny	29,5%	42,9%	0,70 (0,51 - 0,96)
Wskaźnik hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,48	0,70	0,68 (0,56 - 0,81)^
Zmiana wyniku 6-MWT	Megluminian tafamidisu zmniejszył spadek (75,68 m (SE ± 9,24; p <0001))		
Spadek KCCQ-OS u pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu	(13,65 (SE ± 2,13; p <0001))		

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)

HR — iloraz ryzyka; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N — liczba badanych; SE — błąd standardowy; 6-MWT — test 6-minutowego marszu;

W przeglądzie dodatkowo odnaleziono jedno badanie dotyczące leczenia diflunisalem, gdzie oceniano wyniki w zakresie rozwoju chorób serca, a także oceniano profil bezpieczeństwa leku. W dyskusji autorzy wskazali, iż zarówno megluminian tafamidisu i diflunisal są lekami dobrze tolerowanymi i bezpiecznymi. Jak jednak zaznaczyli, w dłuższej perspektywie diflunisal może osiągać gorsze rezultaty w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z megluminian tafamidisu (opisane w przeglądzie badanie Berk 2012 ujawniło dwa przypadki pacjentów stosujących diflunisal, którzy przerwali leczenie z powodu niewydolności serca i z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego). Według autorów wskazane byłoby bezpośrednie porównanie obu opcji terapeutycznych, a także przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej, która mogłaby rzucić światło na to, który z leków jest bardziej opłacalny.

Podsumowując, nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby wskazać jedną, alternatywną metodę leczenia doustnego, diflunisal lub megluminian tafamidisu, w leczeniu ATTR w celu opóźnienia przeszczepu wątroby, który nadal stanowi metodę zapewniającą najlepsze wyniki w tej patologii.

2.2.4.1.3 Marques 2020

Celem przeglądu systematycznego Marques 2020 była ocena dostępnych dowodów dotyczących skuteczności leczenia ATTR-CM oraz przedstawienie zaleceń opartych na dowodach dotyczących stosowania tych terapii. W przeglądzie uwzględniono takie produkty lecznicze jak: AG10, diflunisal, tafamidis, inotersen, patisiran, doksycyklina i kwas tauroursodeok-sycholowy lub kwas ursodeoksycholowy, ekstrakt z zielonej herbaty (3-galusan epigallokatechiny). Przegląd obejmował publikacje zamieszczone w bazach PubMed, Cochrane oraz EMBASE do 29 listopada 2019 r.

Do przeglądu włączano badania RCT oraz nie-RCT lub obserwacyjne, które obejmowały dorosłych pacjentów z ATTR-CM dziedzicznym lub typu dzikiego. Oceniano specyficzne terapie w ATTR-CMi zgłaszane wyniki sercowo-naczyniowe.

Ostatecznie do przeglądu włączono cztery badania RCT i 16 badań nie-RCT. Jedno badanie RCT — badanie III fazy ATTR-ACT, dotyczyło porównania megluminianu tafamidisu[3] z placebo. Pozostałe dotyczyły porównania placebo z inotersenem, patisiranem lub AG10. Wśród badań nie-RCT zidentyfikowano cztery badania jednoramienne oraz jedno z retrospektywną grupą kontrolną odnoszące się do leczenia tafamidisem.

W badaniu ATTR-ACT porównano działanie megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg lub 80 mg z placebo w okresie 30 miesięcy. W badaniu tym wykazano istotne zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny [HR=0,70 (95% CI, 0,51-0,96)] i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [HR=0,68 (95% CI, 0,56- 0,81)] u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu. Megluminian tafamidisu zmniejszył również spadek wyniku w teście 6-MWT i wyniku KCCQ-OS oraz był związany z mniejszym wzrostem NT-proBNP. Nie wykazano istotnych problemów dotyczących bezpieczeństwa związanych z leczeniem megluminianem tafamidisu w porównaniu z placebo.

Tafamidis był dodatkowo oceniany w pięciu badaniach nie-RCT[4]. Były to trzy prospektywne badania jednoramienne u pacjentów z dziedziczną ATTR oraz jedno prospektywne, jednoramienne badanie u pacjentów z ATTR typu dzikiego. Wyniki tych badań, mimo iż nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie stanowią dodatkowe źródło wiedzy, potwierdzając korzystny wpływ leczenia preparatu w przypadku ATTR-CM.

W pozostałych badaniach dokonano porównania placebo m.in. z patisiranem, który przez autorów przeglądu został uznany za obiecującą alternatywę dla pacjentów z dziedziczną ATTR-CM (jak dotąd nie ma jednak dostępnych danych uzasadniających stosowanie patisiranu

[3] W publikacji Marques 2020 przy opisie wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego autorzy posługiwali się nazwą produktu „tafamidis". Mając na uwadze, iż uwzględnione w niniejszej analizie badanie ATTR-ACT dotyczy stosowania megluminianu tafamidisu, przytaczając dane z publikacji Marques 2020 dotyczące tego badania, stosowano właściwą nazwę preparatu (tj. megluminian tafamidisu), niezależnie od terminologii przyjętej przez autorów publikacji. Odnosząc się do pozostałych informacji zawartych w publikacji stosowano nazewnictwo za autorami.

[4] Żadne z badań nie-RCT nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy z uwagi na dobór populacji i dawkowania.

u pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego). Jak wykazano w badaniu w grupie 225 pacjentów z dziedziczną ATTR (wyniki dotyczyły subpopulacji 126 pacjentów z kardiomiopatią) w trakcie 18. miesięcy obserwacji patisiran redukował ryzyko zgonu [HR = 0,49, 95%CI= (0,3; 0,79)] i korzystnie wpłynął na wynik testu 10-MWT, NT-proBNP, zmniejszał grubość ściany lewej komory serca, poprawiał rzut serca. Nie stwierdzono również poważnych zdarzeń w zakresie profilu bezpieczeństwa patisiranu.

Przegląd wykazał korzyści kliniczne w zakresie wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu z ATTR-CM dziedziczną lub typu dzikiego. Dodatkowo autorzy zauważyli, iż korzyści płynące ze stosowania patisiranu czynią go obiecującą alternatywą dla pacjentów z dziedziczną ATTR-CM, jednak należy to potwierdzić w randomizowanych badaniach klinicznych.

Autorzy przeglądu z dużą dozą pewności zalecają stosowanie badanej interwencji w ATTR-CM, zarówno dziedzicznej, jak i typu dzikiego (klasa zalecenia I, poziom wiarygodności B). Podkreślają, że tafamidis pozostaje jedyną opcją terapeutyczną (na dzień przeglądu), z patisiranem jako największym konkurentem (jednak z dostępem do małej ilości danych, wyłącznie w subpopulacji pacjentów z dziedziczną ATTR-CM).

2.2.4.1.4 Gertz 2020

Celem przeglądu było przedstawienie zaleceń opartych na dowodach, które pozwolą lekarzom na wcześniejsze diagnozowanie amyloidozy ATTR lub AL i umożliwią dokładną ocenę stopnia zaawansowania i poradnictwo dotyczące rokowania.

Przeszukano bazy Scopus, PubMed i EMBASE pod kątem artykułów opublikowanych od 1 stycznia 2000 r. do 31 grudnia 2019 r. Odnaleziono 81 publikacji, z których 12 stanowiły badania RCT dotyczące terapii, 9 serii przypadków, zaś 3 badań kohortowych (pozostałe badania to badania II fazy terapii i opisy).

W odnalezionym badaniu RCT III fazy — ATTR-ACT, w którym wzięło udział 441 pacjentów z ATTR-CM dziedziczną i typu dzikiego, w porównaniu z placebo megluminian tafamidisu[5] spowodował 30% zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego dotyczącego zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Megluminian tafamidisu był związany z mniejszą liczną zgonów z dowolnej przyczyny niż placebo (odpowiednio 29,5% vs. 42,9%; HR=0,70, 95% CI=[0,51; 0,96]) i mniejszym odsetkiem hospitalizacji (0,48 rocznie vs. 0,70 rocznie; HR=0,68 95% CI=[0,56; 0,81]).

W podsumowaniu autorzy przeglądu wskazują, iż na skuteczność leczenia pacjentów z amyloidozą negatywnie wpływają opóźnienia w rozpoznaniu wynikające z nierozpoznania zespołów medycznych. W przypadku ATTR wczesne rozpoznanie, zanim rozwinie się zaawansowana

[5] W publikacji Gertz 2020 przy opisie wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego autorzy posługiwali się nazwą produktu „tafamidis". Mając na uwadze, iż uwzględnione w niniejszej analizie badanie ATTR-ACT dotyczy stosowania megluminianu tafamidisu, przytaczając dane z publikacji Gertz 2020 dotyczące tego badania, stosowano właściwą nazwę preparatu (tj. megluminian tafamidisu), niezależnie od terminologii przyjętej przez autorów publikacji. Odnosząc się do pozostałych informacji zawartych w publikacji stosowano nazewnictwo za autorami.

dysfunkcja narządów, może zapewnić poprawę jakości życia pacjenta poprzez stosowanie właściwego leczenia, jakim jest megluminian tafamidisu.

2.2.4.1.5 Lamb 2021

Celem publikacji był przegląd literatury dotyczącej stosowania tafamidisu[6] w ATTR-CM. Przeszukano bazy EMBASE i PubMed w celu odnalezienia badań opublikowanych od 1946 r. do 25 października 2020 r. Przegląd uzupełniono dodatkowo o dane pochodzące z przeszukiwania rejestrów i baz badań klinicznych oraz stron internetowych.

Zgodnie z wynikami przeglądu skuteczność terapeutyczną megluminianu tafamidisu w leczeniu dorosłych z ATTR-CM oceniano w badaniu III fazy ATTR-ACT. W porównaniu z placebo megluminian tafamidisu istotnie (p <0,001) zmniejszył liczbę zgonów z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z ATTR-CM. Porównania parami w analizie pierwotnej dały współczynnik wygranych wynoszący 1,70, co wskazuje, że u pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu prawdopodobieństwo uzyskania lepszego wyniku było o 70% większe niż u przyjmujących placebo. Megluminian tafamidisu był istotnie skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu liczby zgonów z dowolnej przyczyny [29,5% vs.42,9%; HR = 0,70; 95% CI=(0,51; 0,96), p = 0,0259] oraz redukcji liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (0,48 vs 0,70 hospitalizacji rocznie rok; HR = 0,68; 95% CI=(0,56; 0,81), p <0,0001]. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było istotnie zmniejszone w przypadku megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo (HR = 0,69; 95% CI=[0,49; 0,98], p = 0,0383), przy czym zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych występowały u 20,1% pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu w porównaniu z 28,2% przyjmujących placebo.

Różnice w liczbie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wskazywały na wyższość megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo również w analizie w subpopulacjach wyznaczonych ze względu na status TTR (ATTR-CM dziedziczna lub typu dzikiego), wyjściową klasę NYHA (klasa I/II i klasa III) oraz dawkę megluminianu tafamidisu (80 mg vs 20 mg) Jedynie w grupie pacjentów z wyjściową klasą III NYHA wskaźniki hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia były wyższe w przypadku megluminianu tafamidisu niż placebo (76,9% vs 58,7%; p <0,001). Metoda Finkelsteina-Schoenfelda, łącząca zgony z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, wskazała na istotne korzyści megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo u pacjentów w I lub II klasie NYHA na początku badania (p <0,001) oraz u pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego (p <0,001), ale nie u pacjentów z chorobą III klasy NYHA lub mutacją w genie TTR. Liczba zgonów z dowolnej przyczyny i liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych uległy istotnej poprawie zarówno po zastosowaniu 80 mg megluminianu tafamidisu

[6] W publikacji Lamb 2021 przy opisie wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego autorzy posługiwali się nazwą produktu „tafamidis". Mając na uwadze, iż uwzględnione w niniejszej analizie badanie ATTR-ACT dotyczy stosowania megluminianu tafamidisu, przytaczając dane z publikacji Lamb 2021 dotyczące tego badania, stosowano właściwą nazwę preparatu (tj. megluminian tafamidisu), niezależnie od terminologii przyjętej przez autorów publikacji. Odnosząc się do pozostałych informacji zawartych w publikacji stosowano nazewnictwo za autorami.

(p = 0,003), jak i 20 mg megluminianu tafamidisu (p = 0,005) w porównaniu z placebo. Liczba zgonów z dowolnej przyczyny była istotnie (p <0,05 w porównaniu z placebo) zmniejszona wyłącznie po zastosowaniu megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg.

W badaniu wykazano również, iż megluminian tafamidisu redukuje pogorszenie wydolności funkcjonalnej i jakości życia pacjentów. W porównaniu z otrzymującymi placebo, przyjmujący megluminian tafamidisu wykazywali istotnie mniejszy spadek odległości pokonanej w teście 6-MWT po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej. W odniesieniu do jakości życia megluminian tafamidisu istotnie (p <0,0001) zmniejszył spadek wyników w kwestionariuszu KCCQ-OS.

Po zakończeniu 30-miesięcznego badania ATTR-ACT pacjenci mieli możliwość wzięcia udziału w badaniu przedłużonym LTE. Po przystąpieniu do badania wszyscy pacjenci otrzymali megluminian tafamidisu w dawce odpowiadającej tej przyjmowanej w trakcie badania ATTR-ACT, lub w przypadku pacjentów pierwotnie przyjmujących placebo — byli ponownie randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg lub 20 mg. Po zmianie protokołu (20 lipca 2018 r.) wszyscy pacjenci przyjmowali tafamidis w dawce 61 mg raz dziennie.

U pacjentów, którzy otrzymywali megluminian tafamidisu zarówno w ATTR-ACT, jak i w badaniu przedłużonym wykazano znacznie niższą liczbę zgonów z dowolnej przyczyny niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo podczas ATTR-ACT i megluminian tafamidisu (tafamidis po zmianie protokołu) w badaniu przedłużonym [(33,3% vs 50,3%); HR = 0,64 (95% CI 0,47-0,85); p = 0,001].

Porównano pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg w ATTR-ACT i LTE (tafamidis 61 mg po zmianie protokołu) z pacjentami leczonymi placebo podczas ATTR-ACT, którzy przeszli na leczenie aktywne w badaniu LTE. U pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego przyjmowanie preparatu w powyższej dawce było związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 40,1% w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo w ATTR-ACT i badany preparat w LTE (HR=0,599; 95% CI=[0,419;0,858] p = 0,0051). U chorych z dziedziczną ATTR-CM zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny wyniosło 39,8% (HR=0,602; 95% CI=[0,347; 1,044]).

Biorąc pod uwagę różnice między dawkami megluminianu tafamidisu, pacjenci, którym przypisano 80 mg leku, osiągali znacznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia w porównaniu z tymi, którym przypisano 20 mg (HR=0,700, 95% CI=[0,501; 0,979]). Po uwzględnieniu prognostycznych parametrów: wieku, NT-proBNP i dystansu pokonanego w teście 6-MWT, zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg w porównaniu z 20 mg wyniosło 43% (HR=0,571; 95% CI=[0,395;0,827]).

2.2.4.2 Raport HTA — CADTH 2020

Raport CADTH 2020 wykonano na zlecenie Pfizer Canada ULC. Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny literatury przeprowadzony w trzech bazach danych (MEDLINE, Embase oraz PubMed) w celu odnalezienia badań oceniających skutki stosowania megluminianu

tafamidisu[7] w dawce 80 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTRwt-CM lub ATTRm-CM. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT (ATTR-ACT).

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównania bezpośredniego megluminianu tafamidisu z placebo (patrz tabele poniżej). Na podstawie wyników porównania bezpośredniego wnioskowano, że leczenie megluminian tafamidisu wiąże się ze zmniejszoną śmiertelnością oraz zmniejszoną liczbą hospitalizacji w porównaniu z placebo, w horyzoncie 30 miesięcy. Klinicznie istotne różnice, świadczące o przewadze megluminian tafamidisu, zaobserwowano również w zakresie jakości życia oraz wyników testu 6-minutowego marszu. Wyniki analizy dla subpopulacji sugerowały, że korzyści z leczenia występowały zarówno w podgrupie pacjentów z ATTRm, ATTRwt, będących w I/II klasie NYHA, jak i wśród pacjentów w III klasie NYHA (chociaż korzyści w tej grupie były mniej wyraźne). Najczęstsze poważne zdarzenia niepożądane były związane z układem sercowo-naczyniowym lub z pogorszeniem stanu i występowały u podobnego odsetka pacjentów w grupie megluminianu tafamidisu i placebo. Ponadto eksperci kliniczni, z którymi skonsultowano się w celu przedstawionego przeglądu, potwierdzili, że megluminian tafamidisu zdaje się być dobrze tolerowanym leczeniem.

Tab. 5. Wyniki z raportu CADTH 2020 — zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacja związana z chorobą.

	Placebo, n (%) (N=177)	Megluminian tafamidisu 80mg, , n (%) (N=176)	Megluminian tafamidisu łącznie*, n (%) (N=264)
Zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 30 miesięcy			
Liczba przeżyć	101 (57,1%)	122 (69,3%)	186 (70,5%)
Hospitalizacja związana z chorobą			
Średnia liczba dni na pacjenta w ciągu roku	0,46	0,34	0,30
Wartość p wyznaczona metodą Finkelsteina-Schoenfelda	grupa odniesienia	0,0030	0,0006

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)

Tab. 6. Wyniki z raportu CADTH 2020 — zmiana klasy NYHA.

Zmiana klasy NYHA względem początku badania	Placebo, n (%) (N=177)	Megluminian tafamidisu łącznie*, n (%) (N=264)
Brak zmiany w klasie NYHA		

[7] W raporcie CADTH 2020 przy opisie wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego autorzy posługiwali się nazwą produktu „tafamidis". Mając na uwadze, iż uwzględnione w niniejszej analizie badanie ATTR-ACT dotyczy stosowania megluminianu tafamidisu, przytaczając dane z raporcie CADTH 2020 dotyczące tego badania, stosowano właściwą nazwę preparatu (tj. megluminian tafamidisu), niezależnie od terminologii przyjętej przez autorów publikacji. Odnosząc się do pozostałych informacji zawartych w publikacji stosowano nazewnictwo za autorami.

Zmiana klasy NYHA względem początku badania	Placebo, n (%) (N=177)	Megluminian tafamidisu łącznie*, n (%) (N=264)
I klasa NYHA	1 (0,6)	7 (2,7)
II klasa NYHA	28 (15,8)	73 (27,7)
III klasa NYHA	12 (6,8)	19 (7,2)
IV klasa NYHA	0 (0)	0 (0)
Ogółem	41 (23,2)	99 (37,5)
Pogorszenie z klasy I		
z klasy I do II	4 (2,3)	7 (2,7)
z klasy I do III	1 (0,6)	4 (1,5)
z klasy I do IV	0 (0)	1 (0,4)
Ogółem	5 (2,8)	12 (4,5)
Pogorszenie z klasy II		
z klasy II do III	22 (12,4)	35 (13,3)
z klasy II do IV	4 (2,3)	0 (0)
Ogółem	26 (14,7)	35 (13,3)
Polepszenie z klasy III		
z klasy III do II	5 (2,8)	9 (3,4)
z klasy III do I	0 (0)	0 (0)
Ogółem	5 (2,8)	9 (3,4)
Pozostałe zmiany w zakresie klas NYHA		
Pogorszenie z klasy III do IV	2 (1,1)	2 (0,8)
Polepszenie z klasy II do I	3 (1,7)	14 (5,3)
Polepszenie z klasy IV	0 (0)	0 (0)

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)

Tab. 7. Wyniki z raportu CADTH 2020 — bezpieczeństwo; zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Placebo, n (%) (N=177)	Megluminian tafamidisu 80mg, n (%) (N=176)	Megluminian tafamidisu łącznie*, n (%) (N=264)
Migotanie przedsionków	33 (18,6)	35 (19,9)	51 (19,3)
Zawał serca	60 (33,9)	46 (26,1)	76 (28,8)
Zastoinowa niewydolność serca	33 (18,6)	22 (12,5)	39 (14,8)
Zaparcie	30 (16,9)	26 (14,8)	40 (15,2)
Biegunka	39 (22,0)	22 (12,5)	32 (12,1)
Nudności	36 (20,3)	20 (11,4)	29 (11,0)
Zmęczenie	33 (18,6)	29 (16,5)	45 (17,0)
Obrzęki obwodowe	31 (17,5)	30 (17,0)	47 (17,8)

Zdarzenie niepożądane	Placebo, n (%) (N=177)	Megluminian tafamidisu 80mg, n (%) (N=176)	Megluminian tafamidisu łącznie*, n (%) (N=264)
Zakażenie dróg moczowych	27 (15,3)	16 (9,1)	25 (9,5)
Osłabienie	41 (23,2)	43 (24,4)	70 (26,5)
Przeciążenie płynami	29 (16,4)	19 (10,8)	32 (12,1)
Dna moczowa	29 (16,4)	18 (10,2)	28 (10,6)
Ból kończyn	20 (11,3)	27 (15,3)	33 (12,5)
Zawroty głowy	37 (20,9)	25 (14,2)	42 (15,9)
Ostre uszkodzenie nerek	29 (16,4)	17 (9,7)	29 (11,0)
Kaszel	30 (16,9)	21 (11,9)	37 (14,0)
Duszność	55 (31,1)	29 (16,5)	50 (18,9)
Wysięk opłucnowy	32 (18,1)	14 (8,0)	26 (9,8)

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)

Tab. 8. Wyniki z raportu CADTH 2020 — kwestionariusz KCCQ-OS.

	N	Wynik początkowy	Wynik końcowy (po 30 miesiącach badania)		Różnica względem grupy kontrolnej (placebo)		
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia różnica metodą LS względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia różnica metodą LS (SE) (95% CI)	wartość p
Placebo	177	65,9 (21,7)	53,8 (24,4)	−20,8 (2,0)	84	n.d.	n.d.
Megluminian tafamidisu 80mg	176	67,1 (21,3)	68,8 (21,4)	−7,3 (1,5)	b.d.	b.d.	b.d.
Megluminian tafamidisu łącznie*	264	67,3 (21,4)	68,2 (21,9)	−7,2 (1,4)	170	13,7 (9,5; 17,8)	<0,0001

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)
b.d. — brak danych (wyniki zaczernione w udostępnionej wersji dokumentu; CI — przedział ufności; KCCQ-OS — ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score;* LS —metoda najmniejszych kwadratów; N — liczba pacjentów; n.d.— nie dotyczy; SD — odchylenie standardowe; SE — błąd standardowy.

Tab. 9. Wyniki z raportu CADTH 2020 — HRQoL.

	N	Wynik początkowy	Wynik końcowy (po 30 miesiącach badania)		Różnica względem grupy kontrolnej (placebo)		
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia różnica metodą LS względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia różnica metodą LS (SE) (95% CI)	wartość p
EQ-5D-3L							
Placebo	177	0,80 (0,15)	0,72 (0,22)	−0,14 (0,02)	84	n.d.	n.d.
Megluminian tafamidisu łącznie*	264	0,80 (0,16)	0,80 (0,17)	−0,05 (0,01)	169	0,09 (0,05;0,12)	<0,0001
EQ VAS							
Placebo	177	66,5 (17,8)	58,0 (21,4)	−12,9 (1,6)	84	n.d.	n.d.
Megluminian tafamidisu łącznie*	264	68,3 (18,6)	68,0 (19,1)	−3,8 (1,2)	166	9,1 (5,4; 12,8)	<0,0001

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)
CI — przedział ufności; EQ-5D-3L — ang. *EuroQol 5-Dimensions 3-Levels*; EQ VAS — ang. *EuroQol Visual Analogue Scale*; HRQoL — jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia; LS —metoda najmniejszych kwadratów; N — liczba pacjentów; n.d.— nie dotyczy; SD — odchylenie standardowe; SE — błąd standardowy.

Tab. 10. Wyniki z raportu CADTH 2020 — test 6-minutowego marszu.

	N	Wynik początkowy	Wynik końcowy (po 30 miesiącach badania)		Różnica względem grupy kontrolnej (placebo)		
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia różnica metodą LS względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia różnica metodą LS (SE) (95% CI)	wartość p
Placebo	177	353,3 (126,0)	333,8 (117,5)	−130,6 (9,8)	70	n.d.	n.d.
Megluminian tafamidisu 80mg	176	344,8 (120,3)	364,7 (126,1)	−54,8 (7,5)	b.d.	b.d.	b.d.
Megluminian tafamidisu łącznie*	264	350,6 (121,3)	370,4 (119,4)	−54,9 (5,1)	155	75,7 (57,6;93,8)	<0,0001

	N	Wynik początkowy	Wynik końcowy (po 30 miesiącach badania)		Różnica względem grupy kontrolnej (placebo)		
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia różnica metodą LS względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia różnica metodą LS (SE) (95% CI)	wartość p

* wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących megluminian tafamidisu (w dawce 80 mg lub 20 mg)
b.d. — brak danych (wyniki zaczernione w udostępnionej wersji dokumentu; CI — przedział ufności; LS —metoda najmniejszych kwadratów; N — liczba pacjentów; n.d.— nie dotyczy; SD — odchylenie standardowe; SE — błąd standardowy.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że Megluminian tafamidisu cechuje się wyższą skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo.

W dwóch publikacjach Gutiérrez 2019 i Marques 2020 autorzy wskazali, iż istnieją leki mogące stanowić w przyszłości alternatywę dla megluminianu tafamidisu. Pierwszy z nich, diflunisal we wstępnej analizie bezpieczeństwa wykazał podobny profil bezpieczeństwa i tolerancję jak megluminian tafamidisu. Jednak autorzy wskazywali na ryzyko gorszych rezultatów w porównaniu z megluminianem tafamidisu w dłuższej perspektywie czasu. Inną alternatywę stanowił patisiran, który wykazywał korzyści u pacjentów, jednak wyłącznie z dziedziczną ATTR-CM. Nie stwierdzono również poważnych zdarzeń w zakresie profilu bezpieczeństwa tego leku. W przypadku obu przytoczonych terapii alternatywnych konieczne jest jednak bezpośrednie porównanie z megluminianem tafamidisu. Dodatkowo brakuje dla nich randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ATTR-CM.

Jak wynika z przytoczonych publikacji megluminian tafamidisu jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia ATTR-CM zarówno dziedzicznej, jak i typu dzikiego. Dodatkowo, jak wykazano w badaniu fazy przedłużonej LTE największe korzyści z leczenia niesie za sobą stosowanie leku w dawce 80 mg (bioekwiwalent dawki 61 mg tafamidisu) niż 20 mg.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Wyszukiwanie wykonano 8 kwietnia 2020 r. Ostatniej aktualizacji przeglądu dokonano 24.03.2021 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov,*
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 31 marca 2021 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa preparatu Vyndaqel skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA)* / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 31.03.2021 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 19.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 24 marca 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Tafamidis w dawce 61 mg odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Udowodniono to w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 dotyczącym biorównoważności tych preparatów. Zgodnie z zapisami Vyndaqel ChPL biorównoważność produktów została także uznana przez *European Medicines Agency* (EMA). Dlatego w niniejszej analizie za zasadne uznano przeprowadzenie przeszukiwania pod kątem obu wymienionych preparatów, co zostało ujęte w strategii wyszukiwania zaprezentowanej w rozdz. 15. Należy zauważyć, iż autorzy publikacji, przytaczanych w niniejszej analizie, często stosują nazwy tafamidis oraz megluminian tafamidisu zamiennie, traktując je jako równoważne. Dla zachowania spójności w dalszej części niniejszej analizy, przy opisie publikacji odnoszących się do badania ATTR-ACT stosowano właściwą nazwę preparatu, tj. megluminian tafamidisu, nawet jeśli autorzy posługiwali się nazwą tafamidis. Wyniki badania Lockwood 2020 zaprezentowano w rozdziale 25.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja — dorośli chorzy cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM)[8];

[redacted]

- interwencja — tafamidis (Vyndaqel®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [Vyndaqel ChPL][9];
- komparator — placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - zgon z dowolnej przyczyny,
    - częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
    - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu,
    - zmiana wyniku KCCQ-OS,
    - zdarzenie niepożądane.
- metodyka badania:
    - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe:
        - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
        - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
        - do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badania:
    - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
    - listy do redakcji,
    - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,

[9] Do przeglądu włączano badania stosując rozszerzone kryteria wyszukiwania. Włączano badania bez względu na wiek pacjentów, typ ATTR-CM oraz w dawce innej niż zalecana w analizowanym wskazaniu. Wynika to z oczekiwanej dostępności i specyfiki badań.

    - badania oceniające stosowanie tafamidisu w dawce i sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
- brak publikacji pełnotekstowej;
- typ publikacji:
    - opracowania wtórne,
    - protokoły badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją — z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 21.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [redacted] W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 35.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [redacted] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [redacted] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,

- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

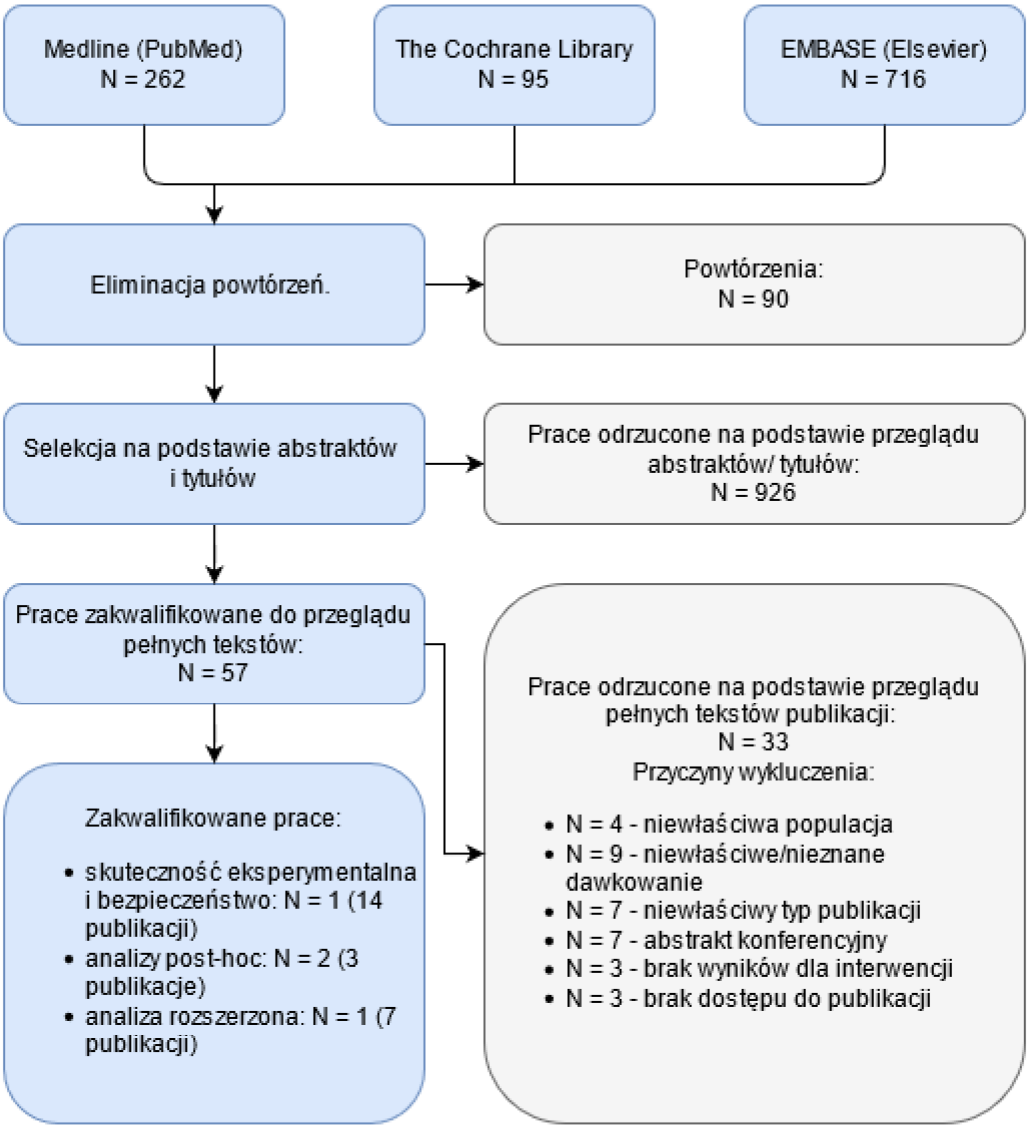
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla tafamidisu oceniono wstępnie 1073 abstrakty. Po wykluczeniu powtórzeń oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów zidentyfikowano 57 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 33 zostały wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie (w 14 publikacjach), dwa opracowania post-hoc (w trzech publikacjach) oraz jedno badanie długoterminowe LTE (w siedmiu publikacjach) odnoszące się do wyników ATTR-ACT. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 11) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 12). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 13 badań, które wykluczono ze względu na niewłaściwą populację, nieprawidłowe dawkowanie leku oraz brak dostępnych wyników badań.

Tab. 11. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 24.03.2021 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT)	wyniki dostępne	badanie zakończone	ATTR-ACT
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
2.	NCT04108091	Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM)	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
3.	NCT00935012	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122I Or Wild-Type ATTR-CM	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
4.	NCT01775761	A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc)	brak wyników	badanie zakończone	-
5.	NCT00694161	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
6.	NCT04814186	A Study to Assess the Safety and Efficacy Of Tafamidis In Chinese Participants With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)	brak wyników	rekrutacja nierozpoczęta	-
7.	NCT01655511	Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers	brak wyników	badanie zakończone	-
8.	NCT04513600	ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
9.	NCT04801329	Korean Post-marketing Surveillance Vyndamax® Capsules for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	brak wyników	rekrutacja nierozpoczęta	-
10.	NCT04776824	Bern Cardiac Amyloidosis REgistry (B-CARE) (B-CARE)	brak wyników	rekrutacja uczestników	-

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
11.	NCT03431896	Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis (MED-hATTR)	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
12.	NCT04225754	Identification of Prognostic Parameters in Patients With " Senile " Amyloid Cardiomyopathy	brak wyników	rekrutacja uczestników	EVAMYLOSE

Tab. 12. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 24.03.2021 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2012-002465-35	A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in comparison to placebo in subjects diagnosed with transthyretin cardiomyopathy (TTR-CM).	wyniki dostępne	badanie zakończone	ATTR-ACT
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2016-000868-42	A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY OF DAILY ORAL DOSING OF TAFAMIDIS MEGLUMINE (PF-06291826) 20 MG OR 80 MG IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH TRANSTHYRETIN CARDIOMYOPATHY (TTR-CM)	brak wyników	badanie w toku	-

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (10 publikacji), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 13). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 22.

Tab. 13. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority*, *non-inferiority*, *equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
ATTR-ACT (publikacja Maurer 2018)	IIA	*superiority*	48 ośrodków	Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	meglumi-nian tafami-disu w dawce 20 mg lub 80 mg	placebo	pacjenci z ATTR-CM	Pfizer, Inc.

ATTR-CM — kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.

3.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu dotyczącego interwencji włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT — ATTR-ACT. W związku z wysokim ryzykiem związanym z brakiem zaślepienia oceny efektów oraz z różnicą w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami >10%, oceniono, że badanie charakteryzuje się ogólnym wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Badanie domyślnie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o wyższej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędnych punktów końcowych u pacjentów z ATTR-CM. Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych,. którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę megluminianu tafamidisu lub placebo. Do badania włączono 441 pacjentów, w tym 264 pacjentów w łączonej grupie megluminianu tafamidisu (dawki 20 mg i 80 mg) oraz 177 pacjentów w grupie placebo.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 20). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ATTR-ACT oceniono na wysokie (por. Tab. 14).

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.

Badanie	**ATTR-ACT (Maurer 2018)**
Randomizacja	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie oceny efektów	wysokie ryzyko błędu systematycznego
Sposób potraktowania brakujących danych	wysokie ryzyko błędu systematycznego
Wybiórcze raportowanie	niskie ryzyko błędu systematycznego
Całkowite ryzyko błędu	**wysokie ryzyko błędu systematycznego**

4 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna — zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna — zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna — zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania (ATTR-ACT) dotyczącego wnioskowanego wskazania nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy i porównań pośrednich. Dlatego w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badania opisano w rozdz. 22.

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej — ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej — różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH — przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występu-je zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość p nie wyznaczano mediany.

Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania (ATTR-ACT) dotyczącego wnioskowanego wskazania nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy i porównań pośrednich

W przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się nie przeprowadzać porównania pośredniego w niniejszej analizie. Wynika to z dużej niepewności wnioskowania opartego na porównaniu pośrednim.

Do wykonania analiz użyto arkusza MS Excel.

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla megluminianu tafamidisu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (ATTR-ACT) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędnych:
    - Hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (szczegółowy opis punktu końcowego: patrz rozdział 23).
    - Zgonów z dowolnej przyczyny,
    - Hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- Drugorzędnych:
    - Zmiany wyniku podstawowego w 6MWT,
    - Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS (szczegółowy opis punktu końcowego: patrz rozdział 24). (patrz rozdziały 6.1 - 6.3).

W badaniu ATTR-ACT zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności dla porównania połączonych dawek megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) z placebo. Ze względu na brak szczegółowych danych liczbowych dotyczących skuteczności poszczególnych dawek leku, w podstawowej analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla połączonych dawek megluminianu tafamidisu, zaś dane dotyczące subpopulacji potraktowano jako dodatkowe źródło wiedzy na temat skuteczności leku i zaprezentowano w rozdziale 6.4.

6.1 Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Dane dotyczące liczby zgonów z dowolnej przyczyny oraz częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo naczyniowych w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego terapii megluminianem tafamidisu z placebo metodą Finkelstein-Schoenfeld (patrz rozdział 23) w zakresie hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny i częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z oceną badaczy w badaniu ATTR-ACT w pierwotnej analizie, gdzie hierarchicznie oceniano zgony z dowolnej przyczyny, a następnie częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, metodą Finkelsteina-Schoenfelda, w 30-miesięcznym horyzoncie badania leczenie megluminianem tafamidisu osiągnęło istotnie statystycznie lepsze wyniki niż placebo. Współczynnik wygranych (WR, ang. *win ratio*) jest zdefiniowany jako stosunek

liczby przypadków, w których pacjent przyjmujący megluminian tafamidisu osiągnął korzystniejszy wynik kliniczny do liczby przeciwnych przypadków. WR dla rozważanego porównania wyniósł WR=1,7, 95% CI=(1,26; 2,29) (por. Tab. 15).

Tab. 15. Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont, miesiące	WR (95% CI), p
Megluminian tafamidisu vs. placebo		
ATTR-ACT	30 miesięcy	**1,70 (1,26; 2,29)**

CI — przedział ufności; p — wartość p; WR — współczynnik wygranych.

6.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

Dane dotyczące liczby zgonów z dowolnej przyczyny w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego terapii megluminianem tafamidisu z placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie ATTR-ACT) wykazały, że megluminian tafamidisu był związany z niższą śmiertelnością (29,5%) niż placebo (42,9%). Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wykazały, że zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny zaobserwowano po około 18 miesiącach leczenia. Zgodnie z oceną badaczy w badaniu ATTR-ACT ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie łączonej dawki megluminianu tafamidisu było istotnie statystycznie niższe niż obserwowane dla placebo [HR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96)] (por. Tab. 16).

Tab. 16. Zgon z dowolnej przyczyny.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, liczba zgonów n/N (%)	Komparator, liczba zgonów n/N (%)	HR (95% CI), p
Megluminian tafamidisu vs. placebo				
ATTR-ACT	30 miesięcy	78/264 (29,5%)	76/177 (42,9%)	**0,70 (0,51; 0,96)**

CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; p — wartość p.

6.1.2 Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych

Dane dotyczące hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego terapii megluminianem tafamidisu z placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie ATTR-ACT) wykazały, że pacjenci stosujący megluminian tafamidisu byli poddawani mniejszej liczbie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych niż stosujący placebo (0,48 vs. 0,70 hospitalizacji / rok). Zgodnie z oceną badaczy

w badaniu ATTR-ACT ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie łączonej megluminianu tafamidisu było istotnie statystycznie niższe niż obserwowane dla placebo [HR=0,68, 95% CI=(0,56; 0,81)] (por. Tab. 17).

Tab. 17. Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, liczba hospitalizacji z przyczyn CV (średnia/rok)	Komparator, liczba hospitalizacji z przyczyn CV (średnia/rok)	HR (95% CI), p
megluminian tafamidisu vs. placebo				
ATTR-ACT	30 miesięcy	0,48	0,7	**0,68 (0,56; 0,81)**

CI — przedział ufności; CV — sercowo naczyniowy; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p.

6.2 Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT

Dane dotyczące zmiany wyniku podstawowego w 6-MWT w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego terapii megluminianem tafamidisu z placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie ATTR-ACT) wykazały, że pacjenci stosujący megluminian tafamidisu osiągali lepsze wyniki w 6-MWT (w ich przypadku występował mniejszy spadek przebytej odległości) w porównaniu ze stosującymi placebo (75,68 m [SE=9,24], p <0,001), przy czym różnice zaobserwowano po raz pierwszy w 6. miesiącu badania. (por. Tab. 18).

Tab. 18. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT.

Grupa	Horyzont, miesiące	Liczba pacjentów na początku badania, N	Wyniki na początku badania, metry (SD)	Liczba pacjentów po 30 miesiącach badania, N	Zmiana po 30 miesiącach badania, metry (SD)	Średnia różnica metodą LS (SE)
Megluminian tafamidisu	30 miesięcy	264	350,55 (121,3)	155	-30,46 (87,89)	75,68 (9,24)
Placebo	30 miesięcy	177	353,26 (125,98)	70	89,67 (105,159)	

6-MWT — test 6-minutowego marszu; m — metry; LS —metoda najmniejszych kwadratów; SE — błąd standardowy; SD — odchylenie standardowe.

6.3 Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS

Dane dotyczące zmiany wyniku podstawowego w KCCQ-OS w analizowanym badaniu umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego terapii megluminianem tafamidisu z placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie ATTR-ACT) wykazały, że pacjenci stosujący meglu-minian tafamidisu osiągali lepsze wyniki w kwestionariuszu KCCQ-OS (w ich przypadku wystąpował mniejszy spadek w punktacji) w porównaniu ze stosującymi placebo (13,65 m [SE=2,13], p <0,001), przy czym różnice zaobserwowano po raz pierwszy w 6. miesiącu. (por. Tab. 19).

Tab. 19. Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS.

Grupa	Horyzont, miesiące	Liczba pacjentów na początku badania, N	Punktacja na początku badania, (SD)	Liczba pacjentów po 30 miesiącach badania, N	Zmiana punktacji po 30 miesiącach badania (SD)	Średnia różnica metodą LS (SE)
Meglumi-nian tafa-midisu	30 miesięcy	264	67,27 (21,36)	170	-3,86 (19,31)	13,65 (2,13)
Placebo	30 miesięcy	177	65,90 (21,74)	84	-14,637 (21,41)	

6-MWT — test 6-minutowego marszu; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; LS —metoda najmniejszych kwadratów; SE — błąd standardowy; SD — odchylenie standardowe.

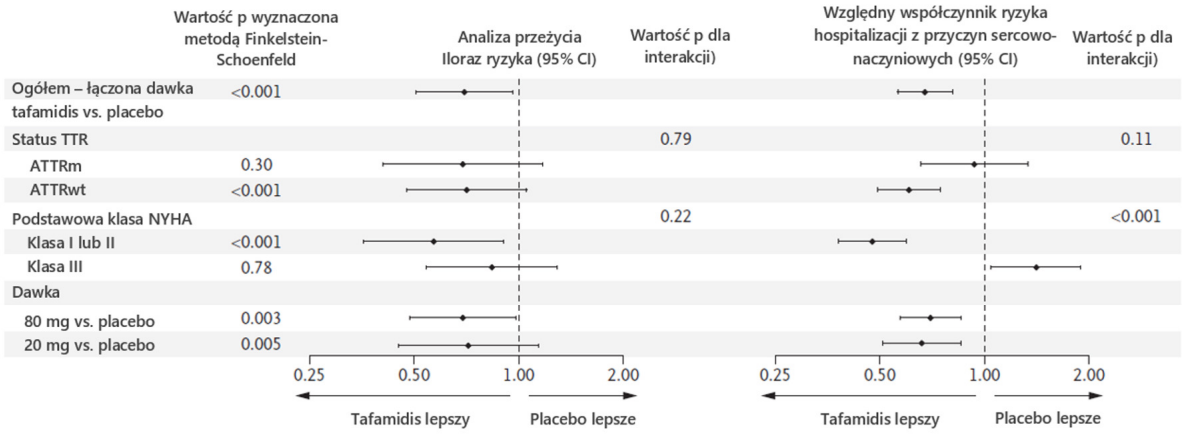
6.4 Wyniki w subpopulacjach

Dodatkowo w badaniu ATTR-CM przedstawiono wyniki dla określonych w protokole badania subpopulacji, wyznaczonych ze względu na status TTR (ATTRwt vs. ATTRm), klasę NYHA (I lub II vs. III) i dawkę megluminianu tafamidisu u (80 mg vs. 20 mg). Obliczeń dokonano przy użyciu metody Finkelsteina-Schoenfelda w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie ATTR-ACT) wykazały, że zgodnie z analizą metodą Finkelsteina-Schoenfelda w przypadku zgonów z dowolnej przyczyny i częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych megluminian tafamidisu wykazywał lepsze wyniki w porównaniu z placebo, z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością serca klasy III NYHA, wśród których odsetek hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy wśród pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaobserwowano interakcję między leczeniem i klasyfikacją wyjściową NYHA we wpływie na ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie zaobserwowano interakcji między leczeniem i statusem TTR we wpływie na ryzyko zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (por. Rys. 4).

Rys. 4. Wyniki ogólne i wyniki dla podgrup w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych metodą Finkelsteina-Schoenfelda.



Źródło: opracowanie własne na podstawie Maurer 2018.

7 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim megluminianu tafamidisu z placebo (badanie ATTR-ACT).

W przebiegu analizy bezpieczeństwa przeprowadzono bezpośrednie porównanie dla punktów końcowych dotyczących:

- zaburzenia układu krążenia,
- niewydolność serca,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze,
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach,
- badania (ang. *investigations*),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (patrz rozdział 7.1).

W badaniu ATTR-ACT zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania połączonych dawek megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) z placebo. Dodatkowo na stronie *clinicaltials.gov* odnaleziono wyniki bezpieczeństwa z tego samego badania z uwzględnieniem podziału na dawki megluminianu tafamidisu. Ze względu na brak szczegółowych danych liczbowych dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych dawek leku w badaniu ATTR-ACT w analizie głównej przedstawiono wyniki dla połączonych dawek, zaś dane dotyczące pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w dawce 80 mg potraktowano jako dodatkowe źródło wiedzy na temat bezpieczeństwa leku i zaprezentowano w rozdziale 7.2.

7.1 Wyniki Maurer 2018

Poniżej (por. Tab. 20) przedstawiono wyniki badania ATTR-ACT, w którym porównywano bezpieczeństwo stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu do osób przyjmujących placebo.

Ze względu na dużą liczbę rozważanych rodzajów zdarzeń niepożądanych w zidentyfikowanym badaniu w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 30% badanych.

Wyniki z badania ATTR-ATR wskazują na podobieństwo profili bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu i placebo. Autorzy raportują, że nie odnaleziono znaczącej różnicy w bezpieczeństwie dwóch dawek megluminianu tafamidisu. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia, miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego, a trwałe odstawienie megluminianu tafamidisu lub placebo w wyniku zdarzeń niepożądanych było mniej powszechne wśród pacjentów stosujących megluminian tafamidisu niż wśród stosujących placebo.

Wyniki z badania ATTR-ACT wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania:

- Zgonów z dowolnej przyczyny,
- Zaburzeń metabolizmu i odżywiania,
- Zaburzeń nerek i dróg moczowych,
- Zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

u osób stosujących placebo niż u osób stosujących megluminian tafamidisu zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Tab. 20. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N, (%)	Komparator, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ATTR-ACT	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
	≥1 zdarzeń niepożądanych	30 miesięcy	260/264 (98,5%)	175/177 (98,9%)	0,74 (0,13; 4,10), 0,7331	-0,39 (-2,53; 1,76), 0,7247	259,60 NNT (56,86 NNH; 39,54 NNT)
	≥1 poważnych zdarzeń niepożądanych	30 miesięcy	199/264 (75,4%)	140/177 (79,1%)	0,81 (0,51; 1,28), 0,3646	-3,72 (-11,65; 4,21), 0,3582	26,90 NNT (23,73 NNH; 8,59 NNT)
	≥1 ciężkich zdarzeń niepożądanych	30 miesięcy	164/264 (62,1%)	114/177 (64,4%)	0,91 (0,61; 1,35), 0,6260	-2,29 (-11,45; 6,88), 0,6250	43,75 NNT (14,54 NNH; 8,73 NNT)
	Zdarzenia niepożądane						
	Zgon z dowolnej przyczyny*	**30 miesięcy**	**78/264 (29,5%)**	**76/177 (42,9%)**	**0,56 (0,37; 0,83), 0,0040**	**-13,39 (-22,53; -4,26), 0,0041**	**7,47 NNT (4,44; 23,49) NNT**
	Choroby serca	30 miesięcy	185/264 (70,1%)	124/177 (70,1%)	1,00 (0,66; 1,52), 0,9965	0,02 (-8,70; 8,74), 0,9965	5192,00 NNH (11,44 NNH; 11,49 NNT)
	Niewydolność serca	30 miesięcy	76/264 (28,8%)	60/177 (33,9%)	0,79 (0,52; 1,19), 0,2551	-5,11 (-13,97; 3,75), 0,2581	19,57 NNT (26,68 NNH; 7,16 NNT)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	30 miesięcy	135/264 (51,1%)	100/177 (56,5%)	0,81 (0,55; 1,18), 0,2690	-5,36 (-14,83; 4,11), 0,2673	18,65 NNT (24,33 NNH; 6,74 NNT)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	30 miesięcy	143/264 (54,2%)	103/177 (58,2%)	0,85 (0,58; 1,25), 0,4043	-4,03 (-13,46; 5,40), 0,4028	24,84 NNT (18,50 NNH; 7,43 NNT)

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N, (%)	Komparator, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	30 miesięcy	165/264 (62,5%)	109/177 (61,6%)	1,04 (0,70; 1,54), 0,8455	0,92 (-8,33; 10,16), 0,8457	108,92 NNH (9,84 NNH; 12,01 NNT)
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	30 miesięcy	107/264 (40,5%)	66/177 (37,3%)	1,15 (0,77; 1,70), 0,4944	3,24 (-6,02; 12,51), 0,4928	30,84 NNH (8,00 NNH; 16,61 NNT)
	Badania (ang. investigations),	30 miesięcy	104/264 (39,4%)	85/177 (48,0%)	0,70 (0,48; 1,03), 0,0731	-8,63 (-18,06; 0,80), 0,0729	11,59 NNT (124,86 NNH; 5,54 NNT)
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**30 miesięcy**	**119/264 (45,1%)**	**110/177 (62,1%)**	**0,50 (0,34; 0,74), 0,0005**	**-17,07 (-26,40; -7,74), 0,0003**	**5,86 NNT (3,79; 12,92) NNT**
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	30 miesięcy	129/264 (48,9%)	85/177 (48,0%)	1,03 (0,71; 1,51), 0,8625	0,84 (-8,67; 10,36), 0,8625	118,90 NNH (9,66 NNH; 11,53 NNT)
	Zaburzenia układu nerwowego	30 miesięcy	121/264 (45,8%)	94/177 (53,1%)	0,75 (0,51; 1,09), 0,1345	-7,27 (-16,77; 2,22), 0,1333	13,75 NNT (45,00 NNH; 5,96 NNT)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**30 miesięcy**	**83/264 (31,4%)**	**74/177 (41,8%)**	**0,64 (0,43; 0,95), 0,0262**	**-10,37 (-19,54; -1,19), 0,0268**	**9,64 NNT (5,12; 83,74) NNT**
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**30 miesięcy**	**124/264 (47,0%)**	**111/177 (62,7%)**	**0,53 (0,36; 0,78), 0,0012**	**-15,74 (-25,07; -6,41), 0,0009**	**6,35 NNT (3,99; 15,59) NNT**

n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.2 Wyniki dostępne na stronie *clinicaltrials.gov*

Poniżej (por. Tab. 21) przedstawiono wyniki badania ATTR-ACT dostępne na stronie *clinicaltrials.gov*, gdzie porównywano bezpieczeństwo stosowania megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg w odniesieniu do osób przyjmujących placebo.

Ze względu na dużą liczbę rozważanych rodzajów zdarzeń niepożądanych w zidentyfikowanym badaniu oraz brak zdarzeń dotyczących powyżej 30% badanych w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych.

Wyniki dotyczące porównania subpopulacji pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w dawce 80 mg ze stosującymi placebo wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania:

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- duszności,
- biegunki,
- nudności,
- wysięku opłucnowego,

u osób stosujących placebo niż u osób stosujących megluminian tafamidisu zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Tab. 21. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów stosujących 80 mg megluminianu tafamidisu*.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N, (%)	Komparator, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ATTR-ACT	**zgon z dowolnej przyczyny**		**49/176 (27,8%)**	**72/177 (40,7%)**	**0,56 (0,36; 0,88), 0,0114**	**-12,84 (-22,65; -3,03), 0,0103**	**7,79 NNT (4,42; 33,03) NNT**
	poważne						
	Ogółem	30 miesięcy	133/176 (75,6%)	140/177 (79,1%)	0,82 (0,50; 1,35), 0,4290	-3,53 (-12,26; 5,20), 0,4282	28,35 NNT (19,23 NNH; 8,16 NNT)
	Niewydolność serca	30 miesięcy	20/176 (11,4%)	33/177 (18,6%)	0,56 (0,31; 1,02), 0,0577	-7,28 (-14,69; 0,13), 0,0541	13,74 NNT (772,72 NNH; 6,81 NNT)
	Zastoinowa niewydolność serca	30 miesięcy	20/176 (11,4%)	32/177 (18,1%)	0,58 (0,32; 1,06), 0,0774	-6,72 (-14,07; 0,64), 0,0736	14,89 NNT (155,80 NNH; 7,11 NNT)
	Inne (nie licząc poważnych) zdarzeń niepożądanych						
	Ogółem	30 miesięcy	170/176 (96,6%)	171/177 (96,6%)	0,99 (0,31; 3,14), 0,9920	-0,02 (-3,80; 3,76), 0,9920	5192,00 NNT (26,58 NNH; 26,31 NNT)
	Osłabienie	30 miesięcy	38/176 (21,6%)	40/177 (22,6%)	0,94 (0,57; 1,56), 0,8195	-1,01 (-9,66; 7,65), 0,8195	99,21 NNT (13,08 NNH; 10,35 NNT)
	Zmęczenie	30 miesięcy	29/176 (16,5%)	33/177 (18,6%)	0,86 (0,50; 1,49), 0,5929	-2,17 (-10,10; 5,77), 0,5925	46,15 NNT (17,34 NNH; 9,90 NNT)
	Obrzęki obwodowe	30 miesięcy	29/176 (16,5%)	31/177 (17,5%)	0,93 (0,53; 1,62), 0,7954	-1,04 (-8,87; 6,80), 0,7954	96,45 NNT (14,71 NNH; 11,27 NNT)
	Migotanie przedsionków	30 miesięcy	28/176 (15,9%)	31/177 (17,5%)	0,89 (0,51; 1,56), 0,6862	-1,61 (-9,39; 6,18), 0,6860	62,30 NNT (16,19 NNH; 10,65 NNT)

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N, (%)	Komparator, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
	Ból kończyn	30 miesięcy	27/176 (15,3%)	20/177 (11,3%)	1,42 (0,77; 2,64), 0,2654	4,04 (-3,04; 11,12), 0,2631	24,74 NNH (8,99 NNH; 32,93 NNT)
	Duszność	**30 miesięcy**	**27/176 (15,3%)**	**51/177 (28,8%)**	**0,45 (0,27; 0,76), 0,0026**	**-13,47 (-22,01; -4,94), 0,0020**	**7,42 NNT (4,54; 20,26) NNT**
	Biegunka	**30 miesięcy**	**22/176 (12,5%)**	**39/177 (22,0%)**	**0,51 (0,29; 0,89), 0,0192**	**-9,53 (-17,35; -1,71), 0,0169**	**10,49 NNT (5,76; 58,36) NNT**
	Nudności	**30 miesięcy**	**20/176 (11,4%)**	**36/177 (20,3%)**	**0,50 (0,28; 0,91), 0,0226**	**-8,98 (-16,54; -1,42), 0,0200**	**11,14 NNT (6,05; 70,64) NNT**
	Wysięk opłucnowy	**30 miesięcy**	**12/176 (6,8%)**	**31/177 (17,5%)**	**0,34 (0,17; 0,70), 0,0030**	**-10,70 (-17,42; -3,97), 0,0018**	**9,35 NNT (5,74; 25,18) NNT**
	Zawroty głowy	30 miesięcy	25/176 (14,2%)	32/177 (18,1%)	0,75 (0,42; 1,33), 0,3236	-3,87 (-11,54; 3,79), 0,3218	25,81 NNT (26,39 NNH; 8,67 NNT)
	Kaszel	30 miesięcy	20/176 (11,4%)	30/177 (16,9%)	0,63 (0,34; 1,16), 0,1346	-5,59 (-12,83; 1,66), 0,1309	17,90 NNT (60,14 NNH; 7,79 NNT)
	Zaparcia	30 miesięcy	25/176 (14,2%)	30/177 (16,9%)	0,81 (0,46; 1,45), 0,4776	-2,74 (-10,30; 4,82), 0,4767	36,44 NNT (20,77 NNH; 9,70 NNT)
	Dna moczanowa	30 miesięcy	17/176 (9,7%)	29/177 (16,4%)	0,55 (0,29; 1,03), 0,0632	-6,73 (-13,71; 0,26), 0,0591	14,87 NNT (385,77 NNH; 7,29 NNT)
	Przewodnienie	30 miesięcy	18/176 (10,2%)	27/177 (15,3%)	0,63 (0,33; 1,20), 0,1592	-5,03 (-11,96; 1,91), 0,1554	19,89 NNT (52,40 NNH; 8,36 NNT)

* wyniki pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov* z datą odcięcia danych: 24.04.2019.

n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

8 Analiza skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania tafamidisu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM. Wynika to z faktu, iż tafamidis jest nową i jedyną technologią zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu. Ponadto status choroby rzadkiej oraz ograniczona diagnostyka w zakresie wskazania dostarczają trudności w zebraniu grupy badanej, co może przekładać się na liczbę dostępnych publikacji.

Na podstawie badań skuteczności eksperymentalnej można uznać, iż w praktyce klinicznej tafamidis jest skuteczny w leczeniu pacjentów z ATTR-CM. Jednak wyniki uzyskane w badaniach przeprowadzonych w warunkach realnej praktyki pozwoliłyby wzmocnić wnioskowanie płynące z danych uzyskanych z badań klinicznych oraz sądzić, że wyniki z badań znajdą odzwierciedlenie w praktyce lekarskiej, po wprowadzeniu refundacji leku.

9 Analiza wyników post-hoc

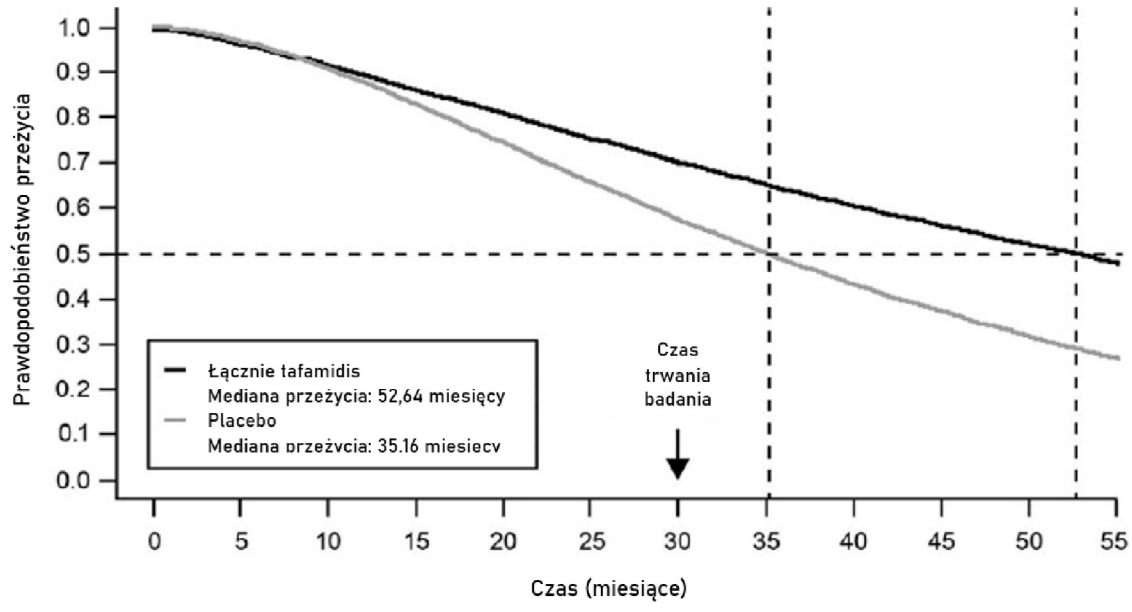
9.1 Li 2020

W analizie Li 2020 zaprezentowano statystyczną metodę ekstrapolacji w celu oszacowania przeżycia z megluminianem tafamidisu w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTR-CM po upływie 30 miesięcy trwania ATTR-ACT.

Analiza ekstrapolacji przeżycia została przeprowadzona przy użyciu kilku modeli (tj. wykładniczego, Weibulla, gamma, log-logistycznegp, log-normalnego, Gompertz, uogólnionej gamma i uogólnionego) w celu dopasowania krzywych Kaplana-Meiera do istniejących danych na poziomie pacjenta z 30-miesięcznego okresu leczenia z czterech ramion leczenia (placebo, megluminian tafamidisu w dawce 80 mg, megluminian tafamidisu w dawce 20 mg i megluminian tafamidisu łącznie 80 mg i 20 mg) w badaniu ATTR-ACT. Względne dopasowanie dla każdej krzywej zostało następnie przetestowane przy użyciu kryteriów AIC i BIC, aby wybrać pojedynczy model, który został dopasowany do ramion leczenia placebo i zbiorczego megluminianu tafamidisu. Pozostałe modele zostały podobnie dopasowane do tych danych dla celów porównawczych.

Ostatecznie model rozkładu gamma wykazał najlepsze dopasowanie do kryteriów AIC i BIC. Po dopasowaniu do ramion leczenia placebo i zbiorczych grup megluminianu tafamidisu w ATTR-ACT uzyskana szacunkowa mediana całkowitego przeżycia wyniosła 35,16 miesiąca dla placebo i 52,64 miesiąca dla megluminianu tafamidisu (różnica 17,48 miesiąca) (por. Rys. 5).

Rys. 5. Model gamma dopasowany do danych na poziomie pacjenta dla liczby zgonów z dowolnej przyczyny.



Ekstrapolowane w ten sposób wyniki wydają się być zgodne z wynikami połączonej analizy danych z ATTR-ACT i badania rozszerzającego ATTR-ACT — LTE. Podejście ekstrapolacyjne zastosowane w analizie ma jednak ograniczenia, które należy wziąć pod uwagę przy interpretacji wyników, takie jak dostępność danych tylko do jednego badania (ATTR-ACT) czy brak kontroli współzmiennych (np. klasa NYHA). Dlatego wyniki te należy interpretować jako przybliżenie potencjalnych korzyści ze stosowania megluminianu tafamidisu. Mimo to ekstrapolacja danych zaprezentowana w analizie Li 2020 dodatkowo potwierdza skuteczność megluminianu tafamidisu w leczeniu ATTR-CM i wykazuje potencjalnie większe korzyści dla pacjentów niż spodziewano się do tej pory.

9.2 Rapezzi 2021a

W analizie Rapezzi 2021a zaprezentowano wstępną analizę danych z ATTR-ACT, w celu porównania efektu stabilizacji TTR u pacjentów z ATTR dziedziczną i typu dzikiego. Analiza obejmowała wpływ megluminianu tafamidisu na liczbę zgonów z dowolnej przyczyny, hospitalizacje z dowolnych przyczyn, wydolność funkcjonalną oraz stan zdrowia i jakość życia według genotypów pacjentów.

Do badania ATTR-ACT włączono 335 pacjentów z ATTR typu dzikiego oraz 106 pacjentów z dziedziczną ATTR. W przypadku ATTR typu dzikiego przewagę pacjentów stanowili biali mężczyźni, podczas gdy pacjenci z dziedziczną ATTR byli zwykle nieco młodsi, z wyższym odsetkiem kobiet i pacjentów rasy czarnej. Pacjenci z ATTR typu dzikiego częściej rozpoczynali badanie z niższą klasą NYHA niż pacjenci z dziedziczną ATTR. Różnica w rozkładzie pacjentów była szczególnie zauważalna w III klasie czynnościowej NYHA. Pacjenci z ATTR typu dzikiego wykazywali dodatkowo lepsze wyniki w teście 6-MWT. Z kolei różnice w wyniku w kwestionariuszu KCCQ-OS nie osiągnęły istotności statystycznej (por. Tab. 22).

Tab. 22. Charakterystyka wejściowa pacjentów z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR.

Charakterystyka wejściowa		ATTR-CM typu dzikiego (N=335)	ATTR-CM dziedziczna (N=106)	Wartość p
Wiek, średnia (SD)		75,2 (6,4)	71,5 (8,0)	<0,0001
Płeć (mężczyźni)		96,1%	71,7%	<0,0001
Rasa	Biała	91,6%	47,2%	<0,0001
	Czarna	2,4%	51,9%	
NYHA	I	9,0%	6,6%	0,004
	II	63,3%	48,1%	
	III	27,8%	45,3%	
6-MWT, średnia (SD)		367,1 (117,8)	302,8 (127,0)	<0,0001
KCCQ-OS, średnia (SD)		67,7 (20,8)	63,5 (23,3)	0,0796
NT-proBNP, średnia (SD)		3714,5 (2861)	4516,5 (4102,1)	0,0631

Charakterystyka wejściowa	ATTR-CM typu dzikiego (N=335)	ATTR-CM dziedziczna (N=106)	Wartość p

6-MWT — test 6-minutowego marszu; ATTR-CM — kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N — liczba badanych; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro B;- NYHA — *New York Heart Association*; SD — odchylenie standardowe;

U wszystkich pacjentów liczba zgonów z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z dowolnej przyczyny były niższe w przypadku meglumininianu tafamidisu niż placebo. Dodatkowo wykazano, iż genotyp był statystycznie istotnym predyktorem przeżycia. Również liczba zgonów z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji związanych z przyczyn sercowo naczyniowych była niższa w grupie meglumininianu tafamidisu w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTR typu dzikiego i pacjentów z dziedziczną ATTR.

Zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny po zastosowaniu meglumininianu tafamidisu w porównaniu z placebo było porównywalne u pacjentów z ATTR typu dzikiego (29,4%) i dziedziczną ATTR (31,0%), jednak rozbieżność między meglumininianem tafamidisu a placebo była widoczna około 6 miesięcy wcześniej u pacjentów z ATTR typu dzikiego w porównaniu z dziedziczną ATTR. Zmniejszenie liczby zgonów spowodowane przyjmowaniem meglumininianu tafamidisu u pacjentów z ATTR niezależnie od genotypu było znaczące, gdy rozważano tylko pacjentów z uwzględnieniem klasy czynnościowej NYHA, gdzie istotność statystyczna wyników została osiągnięta wyłącznie u pacjentów z ATTR typu dzikiego w klasie I i II NYHA.

Biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów otrzymujących placebo, mniejszą liczbę zgonów zaobserwowano u pacjentów z ATTR typu dzikiego niż z dziedziczną ATTR w ciągu 30 miesięcy badania (36,6% vs. 62,8%). Różnica ta była widoczna zarówno u pacjentów z wyjściową klasą czynnościową I/II NYHA (ATTR typu dzikiego: 27,8% vs. dziedziczna ATTR: 50,0%), jak i u pacjentów z wyjściową klasą czynnościową III wg NYHA (ATTR typu dzikiego: 54,5% vs. dziedziczna ATTR: 78,9%).

Zmniejszenie częstości hospitalizacji związanych z incydentami sercowo-naczyniowymi po zastosowaniu meglumininianu tafamidisu (w porównaniu z placebo) było bardziej wyraźne u pacjentów z ATTR typu dzikiego niż u pacjentów z dziedziczną ATTR (por. Tab. 23).

Tab. 23. Wyniki z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR.

Punkt końcowy	ATTR-CM typu dzikiego (N=335)	ATTR-CM dziedziczna (N=106)
Zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z przyczyn sercowo naczyniowych, win-ratio (95%CI), p	1,74 (1,26; 2,41), 0,0009	1,30 (0,79; 2,14), 0,3001
Zgon z dowolne przyczyny, HR (95%CI), p	0,706 (0,474; 1,052), 0,0875	0,690 (0,408; 1,167), 0,1667
Zgony pacjentów w klasie NYHA I/II, HR (95%CI), p	0,566 (0,325; 0,986)	0,584 (0,252; 1,354)

Punkt końcowy	ATTR-CM typu dzikiego (N=335)	ATTR-CM dziedziczna (N=106)
Hospitalizacje z przyczyn sercowo naczyniowych, HR (95%CI), p	0,607 (0,492; 0,750), <0,0001	0,938 (0,656; 1,342), 0,7256

ATTR-CM — kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; HR — iloraz ryzyka; N — liczba badanych;

Megluminian tafamidisu wpłynął również korzystniej na zmniejszenie spadku odległości 6-MWT oraz wyniku KCCQ-OS od momentu włączenia do badania do 30. miesiąca w subpopulacji pacjentów z ATTR typu dzikiego w stosunku do placebo i dziedzicznej ATTR-CM. Przy czym różnica między megluminianem tafamidisu a placebo w zakresie tych parametrów była widoczna w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia (por. Tab. 24).

Tab. 24. Wyniki z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR — cdn.

Punkt końcowy	ATTR-CM typu dzikiego (N=335)	ATTR-CM dziedziczna (N=106)
Spadek odległości 6MWT, LSM (95%CI), p	77,14 m (55,98; 98,29),<0,0001	79,61 m (21,08; 138,13), 0,0077
Zmiana odległości 6MWT, LSM (±SE), p	-120,8 (12,2)	-159,9 (26,2),
Spadek wyniku KCCQ-OS, LSM, (95%CI), p	12,72 m (8,60; 16,85), <0,0001	18,18 m (2,97; 33,38), 0,0192
Zmiana wyniku KCCQ-OS,LSM (±SE), p	-18,3 (2,0)	-27,4 (6,2)

6-MWT — test 6-minutowego marszu; ATTR-CM — kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; HR — iloraz ryzyka; N — liczba badanych; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro B;

Analiza wyników badania ATTR-ACT potwierdziła lepsze rokowanie pacjentów z ATTR typu dzikiego w porównaniu z pacjentami z dziedziczną ATTR. Warto jednak zauważyć, że leczenie megluminianem tafamidisu w podobnym stopniu wpłynęło na zmniejszenie liczby zgonów i pogorszenia wyników 6MWT i KCCQ-OS w obu subpopulacjach. Dodatkowo, w interpretacji wyników analizy należy wziąć pod uwagę stan pacjentów w subpopulacjach w momencie włączenia do badania — pacjenci z dziedziczną ATTR częściej wykazywali gorszą klasę w skali NYHA (klasa III NYHA: 45,3% u pacjentów z dziedziczną ATTR vs. 27,8% — z ATTR typu dzikiego). Zatem megluminian tafamidisu wpływa korzystnie na pacjentów w obu subpopulacjach, zaś różnice w efektach leczenia mogą wynikać nie ze słabszego działania leku, a z gorszego stanu pacjentów w momencie postawienia diagnozy. Dlatego dane te stanowią potwierdzenie skuteczności megluminiant tafamidisu u wszystkich pacjentów z ATTR-CM, niezależnie od genotypu.

10 Analiza wyników fazy przedłużonej

W badaniu Damy 2020a zaprezentowano wyniki dodatkowych analiz badania ATTR-ACT[10] i badania fazy przedłużonej (LTE), osobno porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek 80mg i 20 mg megluminianu tafamidisu z placebo, a także zmian w biomarkerach i przeżyciu pacjentów.

Po zakończeniu 30-miesięcznego badania ATTR-ACT pacjenci mogli zostać włączeni do badania LTE, w którym kontynuowano leczenie megluminianem tafamidisu przez dodatkowe 60 miesięcy. Pacjenci, którzy w badaniu ATTR-ACT otrzymywali aktywne leczenie, w LTE otrzymywali taką samą dawkę leku, do której zostali zrandomizowani w badaniu podstawowym. Z kolei pacjenci, którzy otrzymywali placebo w ATTR-ACT byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 80 mg lub 20 mg megluminianu tafamidisu w LTE. Po 20 lipca 2018 r. wprowadzono zmiany do protokołu badania LTE, po których wszyscy pacjenci otrzymywali tafamidis w dawce 61 mg[11].

W badaniu Damy 2020a liczbę zgonów z dowolnej przyczyny przy stosowaniu megluminianu tafamidisu 80 mg w porównaniu z 20 mg oceniano w dłuższym okresie leczenia, łącząc dane z ATTR-ACT (mediana czasu obserwacji 30 miesięcy) z LTE (mediana czasu obserwacji 51 miesięcy).

W badaniu ATTR-ACT 441 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu w dawce 80 lub 20 mg lub placebo (odpowiednio 176, 88 i 177). Pacjenci przyjmujący megluminian tafamidisu w dawce 80 mg byli istotnie starsi niż pacjenci leczeni dawką 20 mg (mediana 76,0 vs. 73,5 lat; p=0,0405) i częściej wykazywali wyższą klasę w klasyfikacji NYHA. Zaobserwowano, iż korzyści w zakresie przeżycia były większe u pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w dawce 80 mg niż u przyjmujących 20 mg (por. rozdz. 9). W analizie rozszerzonej (wyniki ATTR-ACT połączone z LTE — z uwzględnieniem pacjentów leczonych placebo w ATTR-ACT randomizowanych do grupy megluminianu tafamidisu w LTE) różnice w nasileniu choroby między grupami megluminianu tafamidisu 80 i 20 mg były mniej wyraźne.

W badaniu ATTR-ACT wykazano, że megluminian tafamidisu jest skutecznym sposobem leczenia ATTR-CM. Dalsza analiza danych z ATTR-ACT, wraz z tymczasowymi danymi z LTE, dostarczyła wskazówek dotyczących optymalnej dawki megluminianu tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM. Przy dłuższej ekspozycji pacjentów (mediana czasu obserwacji 51 miesięcy)

---

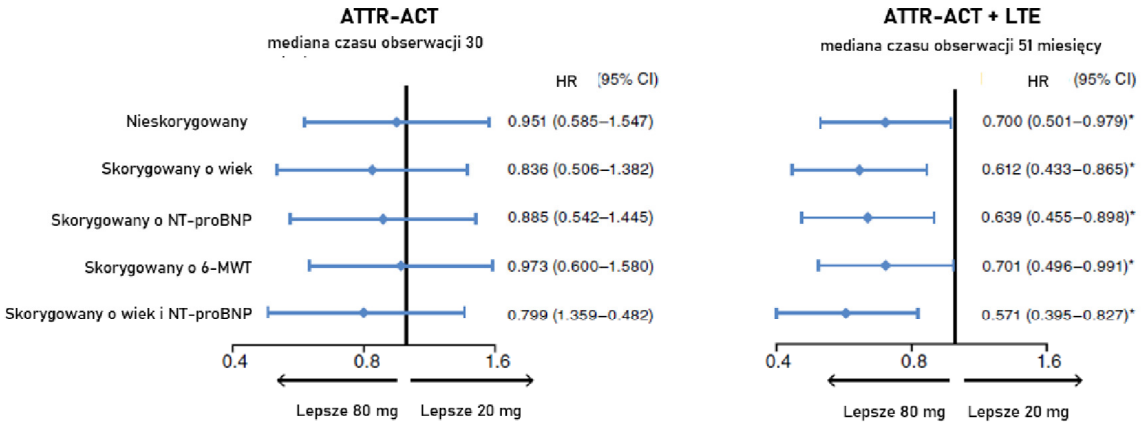
[10] W niniejszym rozdziale pominięto szczegółowy opis wyników dotyczących wyłącznie badania ATTR-ACT, ponieważ zostały one poddane właściwej analizie w rozdziale dotyczącym skuteczności eksperymentalnej (por. rozdz. 6).

[11] Nowy preparat w postaci pojedynczej kapsułki jest biorównoważny do 80 mg megluminianu tafamidisu stosowanego w ATTR-ACT. Przejście na tafamidisu w dawce 61 mg nastąpiło po dacie zmiany protokołu, nie zaś po określonym czasie leczenia. W związku z tym pacjenci byli leczeni megluminianem tafamidisu w dawce 80 lub 20 mg podczas LTE przez różne okresy przed zmianą protokołu. Mediana czasu trwania ekspozycji na megluminian tafamidisu przed przejściem na tafamidis w dawce 61 mg wynosiła łącznie 39 miesięcy (w ATTR-ACT i LTE).

stwierdzono istotną korzyść w zakresie przeżycia przy stosowaniu megluminianu tafamidisu 80 mg w porównaniu z 20 mg, z 30% względnym zmniejszeniem ryzyka zgonu (p=0,0374).

Dane te zostały dodatkowo poparte analizami, które uwzględniały wyjściową różnicę wieku i ciężkości choroby między pacjentami przyjmującymi określone dawki leku. Ponieważ wiek, a także parametry takie jak NT-proBNP i 6MWT uznano za czynniki prognostyczne przeżycia, w analizie uwzględniono korektę o te trzy zmienne. W tym przypadku również wykazano istotną różnicę w skuteczności między dawkami, z przewagą dawki 80 mg nad 20 mg (p<0,05) (por. Rys. 6).

Rys. 6. Porównanie liczby zgonów z dowolnej przyczyny skorygowanej o zmienne w ATTR-ACT i ATTR-ACT w połączeniu z wynikami LTE.



W ATTR-ACT obie dawki megluminianu tafamidisu (80 i 20 mg) skutecznie zmniejszały liczbę zgonów z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ATTR-CM. Spadek wydolności funkcjonalnej i HRQoL był znacznie zmniejszony w przypadku obu dawek megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo. Chociaż zmniejszenie spadku HRQoL w porównaniu z placebo było znaczące i po raz pierwszy zaobserwowane w 6. miesiącu dla megluminianu tafamidisu 80 mg i od 12. miesiąca dla 20 mg, skuteczność obu dawek była porównywalna.

Analiza bezpieczeństwa w łączonej analizie ATTR-ACT i LTE (mediana czasu obserwacji wyniosła 36 miesięcy w obu badaniach) dała wyniki porównywalne do uzyskanych w przypadku 30-miesięcznego badania ATTR-ACT. Megluminian tafamidisu, zarówno w dawce 80, jak i 20 mg, skutecznie redukował liczbę zgonów i hospitalizacji związanych z incydentami sercowo naczyniowymi, a także spadek wydolności funkcjonalnej i HRQoL u pacjentów z ATTR-CM.

Chociaż badanie ATTR-ACT nie zostało zaprojektowany do oceny względnej skuteczności każdej dawki megluminianu tafamidisu, brak związanych z dawką obaw dotyczących bezpieczeństwa, wraz z zadowalającą stabilizacją TTR i danymi dla NT-proBNP, przemawia za stosowaniem megluminianu tafamidisu 80 mg jako dawki preferowanej. Potwierdzają to dane dotyczące leczenia długoterminowego LTE, w których stwierdzono istotne, 30% względne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg w po-

równaniu z 20 mg. Podsumowując, dane te potwierdzają, iż stosowanie megluminianu tafamidisu 80 mg (dawka biorównoważna z 61 mg tafamidisu) stanowi optymalne i bezpieczne rozwiązanie u pacjentów z ATTR-CM.

11 Podsumowanie wyników

11.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim megluminianu tafamidisu z placebo (badanie ATTR-ACT) w populacji pacjentów z ATTR-CM.

W analizie skuteczności uzyskano lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie:

- hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
    - zgonów z dowolnej przyczyny,
    - częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zmiany wyniku podstawowego w 6-minutowym teście marszu,
- zmiany wyniku podstawowego KCCQ-OS.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 25).

Tab. 25. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	megluminian tafamidisu vs. placebo	**WR=1,7, 95% CI=(1,26; 2,29)**
Zgon z dowolnej przyczyny		**HR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96)**
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych		**HR=0,68, 95% CI=(0,56; 0,81)]**
Zmiana wyniku podstawowego w 6-MWT		**Średnia różnica metodą LS=75,68 SE=9,24**
Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS		**Średnia różnica metodą LS=13,65 SE=2,13**

6-MWT — test 6-minutowego marszu; CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; LS —metoda najmniejszych kwadratów; SE — błąd standardowy; SD — odchylenie standardowe; WR — współczynnik „wygranych".

11.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim megluminianu tafamidisu z placebo (badanie ATTR-ACT) w populacji pacjentów z ATTR-CM.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią megluminianem tafamidisu i placebo. Megluminian tafamidisu uzyskał lepsze wyniki w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
zgon z dowolnej przyczyny	megluminianu tafamidisu vs. placebo	**OR=0,56 (0,36; 0,88), 0,0114** **RD=-12,84 (-22,65; -3,03), 0,0103**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		**OR=0,50 (0,34; 0,74), 0,0005** **RD=-17,07 (-26,40; -7,74), 0,0003**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		**OR=0,64 (0,43; 0,95), 0,0262** **RD=-10,37 (-19,54; -1,19), 0,0268**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		**OR=0,53 (0,36; 0,78), 0,0012** **RD=-15,74 (-25,07; -6,41), 0,0009**

OR — iloraz szans; RD — różnica ryzyka.

12 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak alternatywnej metody leczenia pacjentów z ATTR-CM. Porównanie bezpośrednie megluminianu tafamidisu było możliwe jedynie z placebo (badanie ATTR-ACT). Mimo braku dostępnej praktyki lekarskiej, innej niż leczenie objawowe niewydolności serca, uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym tafamidis lub megluminian tafamidisu porównywano by do komparatora innego niż placebo).

Szczególnym ograniczeniem jest niezgodność populacji przedstawionej w PICOS, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu a populacją, dla której prezentowane są wyniki w badaniu ATTR-ACT. Wynika to z ograniczeń związanych z dostępnością i specyfiką badań.

Przytaczane badania i publikacje w głównej mierze dotyczą leczenia pacjentów z zastosowaniem megluminianu tafamidisu w dawkach 20 mg lub 80 mg lub łącznie, podczas gdy wnioskowaną interwencją jest tafamidis w dawce 61 mg. Jednak, jak dowiedziono w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 dotyczącym biorównoważności tych preparatów tafamidis w dawce 61 mg odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu, a dodatkowo stanowi wygodniejszą opcję dawkowania dla pacjentów z ATTR-CM (jedna kapsułka tafamidisu w dawce 61 mg vs. megluminian tafamidisu w postaci 4 kapsułek po 20 mg).

Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa tafamidisu. ATTR-CM jest chorobą rzadką, a zatem ograniczona populacja chorych oraz diagnostyka w zakresie wskazania dostarczają trudności w zebraniu grupy badanej, co może przekładać się na liczbę dostępnych publikacji. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie porównujące bezpośrednio terapię megluminianem tafamidisu z placebo. Jest to badanie ATTR-ACT obejmujące populację 441 pacjentów. Mimo jednego badania oraz braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskano istotność statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności eksperymentalnej leku.

Dodatkowym ograniczeniem jest wysokie ryzyko błędu badania, co wynika z braku zaślepienia oceny efektów.

Kolejnym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT. W badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg megluminianu tafamidisu, 20 mg megluminianu tafamidisu lub placebo (w stosunku 2:1:2). Wyniki analizy dla megluminianu tafamidisu przedstawiono łącznie dla obu dawek, co może wpływać na jakość wyników skuteczności, ze względu na przyjmowanie przez część pacjentów dawki niższej niż zalecana w analizowanym wskazaniu (61 mg tafamidisu odpowiadającego 80 mg meglutaminianu tafamidisu, por. rozdz. 25).

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń.

13 Dyskusja

13.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność złączonej dawki megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) oceniono w porównaniu z placebo. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla łączonej dawki megluminianu tafamidisu z publikacji Maurer 2018 (badanie ATTR-ACT) oraz wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg dostępne na stronie *clinicaltrials.gov*. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. Ze względu na odnalezienie jednego badania RCT nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy zmiennych binarnych.

Do dnia 24.03.2021 r. w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 14 publikacji, dotyczących jednego badania włączonego do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa (badanie ATTR-ACT), dwa opracowania post-hoc (w trzech publikacjach) oraz jedno badanie długoterminowe LTE (w siedmiu publikacjach) odnoszące się do wyników ATTR-ACT.. Zidentyfikowano łącznie pięć przeglądów systematycznych oraz zidentyfikowano jeden raport HTA dotyczy analizowanego problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania megluminianu tafamidisu w leczeniu ATTR-CM. Wynika to z faktu, iż jest on technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że terapia megluminianem tafamidisu cechuje się wyższą skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W dwóch publikacjach autorzy wskazali, iż istnieją leki mogące stanowić w przyszłości alternatywę dla badanego preparatu, jednak związane jest to z ryzykiem gorszych rezultatów w dłuższej perspektywie czasu. Dodatkowo w przypadku obu przytoczonych terapii alternatywnych brakuje randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ATTR-CM. Zatem jak wynika z przytoczonych publikacji megluminian tafamidisu jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia ATTR-CM zarówno dziedzicznej, jak i typu dzikiego.

Odnalezione badanie RCT oceniono jako badanie o wysokim ryzyku błędu systematycznego wg skali Cochrane. Badanie ATTR-ACT przeprowadzono w populacji chorych na ATTRm-CM i ATTRwt-CM. Do badania zakwalifikowano łącznie 441 pacjentów, z czego 264 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej megluminian tafamidisu w złączonej dawce 20 mg i 80 mg, zaś 177 — w grupie placebo. Mediana wieku pacjentów w każdej z grup, to odpowiednio

75 i 74 lat. Około 80% populacji stanowili pacjenci rasy białej. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania w obu ramionach przeważali mężczyźni, zaś w każdej z grup około 76% stanowili pacjenci z ATTR-CM typu dzikiego. Zaobserwowano, iż w większości przypadków pacjenci cierpieli na niewydolność serca klasy II w skali NYHA. Przeprowadzono porównanie bezpośrednie terapii meglumininanem tafamidisu z placebo, a zatem jakość porównania była wysoka.

W badaniu ATTR-ACT wyniki dla porównania meglumininanu tafamidisu i placebo analizowano w populacji ITT, osobno dla złączonej dawki meglumininanu tafamidisu oraz placebo. Dodatkowo, w analizie bezpieczeństwa wyniki publikacji Maurer 2018 uzupełniono o dane dostępne na *clinicaltrials.gov* dla meglumininanu tafamidisu w dawce 80 mg.

Z kolei w badaniu Damy 2020a zaprezentowano wyniki dodatkowych analiz badania ATTR-ACT i badania fazy przedłużonej (LTE), osobno porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek 80mg i 20 mg meglumininanu tafamidisu z placebo, a także zmian w biomarkerach i przeżyciu pacjentów.

Łączona analiza danych z ATTR-ACT i LTE, dostarczyła wskazówek dotyczących optymalnej dawki meglumininanu tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM. Przy dłuższej ekspozycji pacjentów stwierdzono istotną korzyść w zakresie przeżycia przy stosowaniu meglumininanu tafamidisu 80 mg (dawka biorównoważna z 61 mg tafamidisu) w porównaniu z 20 mg. Analiza bezpieczeństwa dała z kolei wyniki porównywalne do uzyskanych w przypadku 30-miesięcznego badania ATTR-ACT.

Chociaż badanie ATTR-ACT nie zostało zaprojektowane do oceny względnej skuteczności każdej dawki meglumininanu tafamidisu, wyniki badania długoterminowego LTE przemawiają jednoznacznie za stosowaniem meglumininanu tafamidisu 80 mg jako dawki preferowanej. W badaniu stwierdzono istotne, 30% względne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu meglumininanu tafamidisu w dawce 80 mg w porównaniu z 20 mg. Podsumowując, dane te potwierdzają, iż stosowanie meglumininanu tafamidisu 80 mg stanowi optymalne i bezpieczne rozwiązanie u pacjentów z ATTR-CM.

W przebiegu przeglądu odnaleziono dodatkowo dwa badanie post-hoc — Li 2020 i Rapezzi 2021a. W analizie Li 2020 zaprezentowano statystyczną metodę ekstrapolacji w celu oszacowania przeżycia z meglumininanem tafamidisu w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTR-CM po upływie 30 miesięcy trwania ATTR-ACT.

Szacunkowa mediana całkowitego przeżycia przy zastosowaniu modelu gamma (wykazującego najlepsze dopasowanie AIC i BIC) dodatkowo potwierdziła skuteczność meglumininanu tafamidisu w leczeniu ATTR-CM, a także sugerowała potencjalnie większe korzyści dla pacjentów w zakresie jakości życia niż spodziewano się do tej pory.

Z kolei analiza Rapezzi 2021a dotyczyła porównania wyników u pacjentów z ATTR dziedziczną i typu dzikiego włączonych do badania ATTR-ACT. W analizie potwierdzono lepsze rokowanie pacjentów z ATTR typu dzikiego w porównaniu z pacjentami z dziedziczną ATTR. Stosowanie meglumininanu tafamidisu w podobnym stopniu wpłynęło na zmniejszenie liczby zgonów i po-

gorszenia wyników 6MWT i KCCQ-OS w obu subpopulacjach. Dodatkowo, w interpretacji wyników analizy należy wziąć pod uwagę stan pacjentów w subpopulacjach w momencie włączenia do badania — pacjenci z dziedziczną ATTR częściej wykazywali gorszą klasę w skali NYHA. Zatem megluminian tafamidisu wpływa korzystnie na pacjentów w obu subpopulacjach, zaś różnice w efektach leczenia mogą wynikać nie ze słabszego działania leku, a z gorszego stanu pacjentów w momencie postawienia diagnozy. Dlatego dane te stanowią potwierdzenie skuteczności megluminianu tafamidisu u wszystkich pacjentów z ATTR-CM, niezależnie od genotypu.

Należy zauważyć, iż analiza wyników dla łączonej dawki megluminianu tafamidisu w badaniu ATTR-ACT może wpływać na jakość wyników skuteczności, ze względu na przyjmowanie przez część pacjentów dawki niższej niż zalecana w analizowanym wskazaniu. Może to negatywnie wpłynąć na ocenę skuteczności leku w terapii pacjentów z ATTR-CM.

W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów naukowych dla oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu odnaleziono dwa badania opisujące skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji w dawce 20 mg w leczeniu pacjentów z ATTR-CM (Maurer 2015 i Falk 2011) oraz dwie analizy, w których dokonano porównania populacji z badania ATTR-ACT z rzeczywistą populacją chorych na ATTR-CM [Canepa 2019 i Bezard 2020].

W jednoramiennym, otwartym badaniu klinicznym II fazy, Maurer 2015, oceniano stabilizację tetramerów TTR u pacjentów stosujących codziennie megluminian tafamidisu w dawce 20 mg w 6. tygodniu (pierwotny punkt końcowy), 6. i 12. miesiącu, a także bezpieczeństwo leczenia i skuteczność megluminianu tafamidisu w odniesieniu do progresji choroby ATTR-CM. Do badania włączono 31 pacjentów z ATTRwt z medianą czasu trwania choroby wynoszącą 55,6 miesiąca i łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca.

W badaniu Maurer 2015 96,8% pacjentów osiągnęło stabilizację TTR po 6 tygodniach, zaś 89,3% po 12 miesiącach badania. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że poziom NT-proBNP u pacjentów nie uległ znaczącemu wzrostowi w przebiegu analizy, zaś poziomy troponiny I i troponiny T uległy umiarkowanemu wzrostowi. Nie wykazano istotnych klinicznie zmian w badaniu echokardiograficznym. Megluminian tafamidisu był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak u 22,6% pacjentów zaobserwowano występowanie biegunki [Maurer 2015].

Wyniki badania otwartego Falk 2011 wskazują na niższą częstotliwość występowania zgonu, jak i hospitalizacji związanej z chorobą, w horyzoncie 12 miesięcy, u pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w dawce 20 mg w porównaniu do grupy kontrolnej (tj. historyczna kohorta pacjentów otrzymujących standardową opiekę) (por. Tab. 27). Stabilizacja TTR wystąpiła u 97% pacjentów w 6.tygodniu badania i utrzymała się przez 12 miesięcy u 88% leczonych. Ze względu na niewielką liczebność próby wyniki tego badania nie osiągnęły istotności statystycznej [Falk 2011].

Tab. 27. Wyniki z badania Falk 2011.

Punkt końcowy	Populacja	V122I n/N (%) (95%CI)	Mutacja dzikiego typu n/N (%) (95%CI)	Wszyscy pacjenci n/N (%) (95%CI)
Zgon	Megluminian tafamidisu 20 mg	0 (0,0) (n.d.)	2/31 (6,5) (-2,2; 15,1)	2/35 (5,7) (-2,0; 13,4)
	Kontrola	4/11 (36,4) (7,9; 64,8)	2/18 (11,1) (-3,4; 22,6)	6/29 (20,7) (6,0; 36,4)
Hospitalizacja z powodu choroby	Megluminian tafamidisu 20 mg	2/4 (50,0) (1; 99)	7/31 (22,6) (-0,6; 92,1)	9/35 (25,7) (11,2; 40,2)
	Kontrola	7/11 (63,6) (35,2; 92,1)	3/18 (16,7) (-0,6; 92,1)	10/29 (34,5) (27,2; 51,8)

CI — przedział ufności; n.d. — nie dotyczy.

Leczenie megluminianem tafamidisu w dawce niższej niż zalecana było efektowne w zakresie stabilizacji TTR i było dobrze tolerowane przez pacjentów, jednocześnie nie wpłynęło znacząco na większość parametrów biochemicznych i echokardiograficznych. Wyniki badań dla megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg pozwalają wnioskować, że dalsza jego ocena w leczeniu ATTR-CM jest uzasadniona oraz, że lek podawany w dawce zalecanej w analizowanym wskazaniu ma potencjał do osiągnięcia lepszych rezultatów niż uzyskane w badaniu ATTR-ACT, gdzie część pacjentów przyjmowała lek w dawce 20 mg, co mogło znacząco zaniżyć wyniki skuteczności leku w tym badaniu.

W badaniu Canepa 2019 podjęto próbę oceny reprezentatywności populacji w ATTR-CM w odniesieniu do realnej liczby chorych zidentyfikowanych w pięciu włoskich ośrodkach. Porównywano główne cechy pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w ATTR-ACT, z cechami dużej włoskiej kohorty pacjentów z ATTR-CM, gdzie uwzględniono wszystkich chorych, u których zdiagnozowano ATTR-CM.

Próba obejmowała 507 pacjentów rasy białej z pięciu włoskich ośrodków, rejestrowanych między styczniem 2010 r. a sierpniem 2018 r., niezależnie od ich stanu klinicznego w chwili rozpoznania oraz stanu zdrowia podczas obserwacji. Wiek oraz rozkład występowania ATTRwt-CM i ATTRm-CM u pacjentów były porównywalne między badaniami. W realnych warunkach wśród chorych występował mniejszy odsetek mężczyzn, natomiast częściej obserwowano nadciśnienie i cukrzycę. Ponadto, stan zdrowia badanych w Canepa 2019 był znacznie lepszy (wyższe ciśnienie krwi, częstość akcji serca) niż u badanych w ATTR-ACT. U pacjentów w realnych warunkach częściej rozpoznawano łagodniejszą postać choroby pod względem klasy czynnościowej NYHA, parametrów hemodynamicznych i biomarkerów. Korzystniejszy profil kliniczny może wynikać z większej świadomości, związanej z lepszym poznaniem ATTR-CM w ostatnich latach oraz z powszechnym stosowaniem technik obrazowania serca umożliwiających wcześniejszą i nieinwazyjną diagnostykę choroby.

Diagnozowanie ATTR-CM przy występowaniu niewielkich objawów jest niezwykle ważne ze względu na możliwość wprowadzenia leczenia megluminianem tafamidisu u pacjentów, którzy przyjmując lek, mają szansę znacząco zmienić przebieg choroby [Canepa 2019].

Z kolei celem badania obserwacyjnego Bezard 2020 było porównanie charakterystyki pacjentów z ATTR w rzeczywistej populacji i zaprezentowanej w badaniu ATTR-ACT, a także ocena wpływu leczenia megluminianem tafamidisu na czas przeżycia wolny skutków sercowo-naczyniowych (bez dekompensacji czynności serca, przeszczepu serca i zgonu) u pacjentów.

Do badania włączano pacjentów z francuskiego ośrodka z potwierdzoną ATTR w okresie od czerwca 2008 r. do listopada 2018 r. Włączono 648 pacjentów z ATTR, w tym 423 pacjentów (65%) z ATTR typu dzikiego i 225 (35%) z dziedziczną ATTR. Kohorta składała się głównie z mężczyzn (81%) ze średnią wieku 76 (SD±11) lat i klasą I lub II NYHA w 57% przypadków. Pacjentów podzielono na podgrupy według genotypu (ATTR dziedziczna lub typu dzikiego), fenotypu (czysty profil neuropatyczny, czysty profil kardiomiopatyczny lub mieszany profil kardio-neuropatyczny), kategorii leczenia megluminianem tafamidisu (leczeni lub nieleczeni) i statusu zgodności z kryteriami włączenia do badania ATTR-ACT.

W badaniu Bezard 2020 pacjenci spełniający kryteria włączenia do ATTR-ACT stanowili 72% (N = 467) populacji, co potwierdza reprezentatywność kohorty ATTR-ACT w warunkach rzeczywistych. Główną różnicą między kohortą a populacją z badania ATTR-ACT był wyższy odsetek pacjentów z dziedziczną ATTR (92% z fenotypem kardiologicznych lub mieszanych) w porównaniu z odsetkiem przedstawionym w badaniu ATTR-ACT.

Medianę czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych oceniano dla wszystkich 648 pacjentów, chociaż zakres obserwacji był różny w poszczególnych podgrupach pacjentów. W przypadku czystego fenotypu kardiomiopatycznego lub mieszanego mediana czasu obserwacji w całej kohorcie wyniosła 629 dni [Q1-Q3: 187-1357], u pacjentów z ATTR typu dzikiego wyniosła 799 dni [Q1-Q3: 722-1025], a z dziedziczną ATTR — 949 dni [Q1-Q3: 632-1215]. Pacjenci z ATTR typu dzikiego wykazywali niższą medianę czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych niż pacjenci z dziedziczną ATTR, niezależnie od fenotypu (p<0,0030).

Ogółem w badaniu 113 (17%) pacjentów było leczonych megluminianem tafamidisu (w tym 17 pacjentów z ATTR typu dzikiego i 96 z dziedziczną ATTR, z czego 81 z kardiomiopatią lub mieszaną kardio-neuropatią). Pacjenci z amyloidozą ATTR-CM leczeni megluminianem tafamidisu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi (N = 98) byli młodsi (69, SD±10 lat vs. 78, SD±9), rzadziej z nadciśnieniem tętniczym (p = 0,0002) oraz wykazywali niższe poziomy pro-BNP i troponiny oraz wyższy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej na początku badania. U pacjentów z ATTR-CM mediana czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych była istotnie niższa (p <0,001) u pacjentów nieleczonych (771 dni [Q1-Q3: 686-895]) w porównaniu z leczonymi (1565 dni [Q1-Q3: 1010-2400]).

Badanie potwierdziło pozytywny wpływ megluminianu tafamidisu, który zaobserwowano w badaniu ATTR-ACT. Leczenie megluminianem tafamidisu wiązało się z dłuższą medianą czasu przeżycia wolnego od skutków sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u pacjentów z dziedziczną ATTR. Ponadto, w badaniu zaobserwowano, iż pomimo minimalnego odsetka pacjentów z ATTR typu dzikiego leczonych megluminianem tafamidisu (N = 17), korzyść z leczenia ponoszą wszyscy pacjenci ATTR-CM, niezależnie od genotypu.

14 Wnioski

Tafamidis jest skuteczny w leczeniu pacjentów z ATTR-CM, tj. prowadzi do korzystniejszego rokowania w zakresie ryzyka zgonu oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w przypadku braku dedykowanego leczenia. Dodatkowo poprawia wynik w teście 6-MWT oraz ocenę w kwestionariuszu KCCQ-OS. Zatem jednocześnie daje efekty w postaci wydłużenia życia i poprawy jego jakości.

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że tafamidis w leczeniu chorych z ATTR-CM jest związany z statystycznie istotnym:

- obniżeniem liczby zgonów z dowolnej przyczyny,
- zredukowaniem liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- lepszym wynikiem w teście 6-MWT oraz w kwestionariuszu KCCQ-OS.

Produkt leczniczy Vyndaqel® adresowany jest do pacjentów z ATTR-CM, dla których obecnie jedyną dostępną metodą terapii jest leczenie objawowe niewydolności serca, w związku z czym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo jak wykazano w przebiegu analizy stanowi jak dotąd jedyną dostępną metodą leczenia ATTR-CM zarówno dziedzicznej, jak i typu dzikiego.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest klinicznie wskazane. Objęcie refundacją terapii tafamidisem stanowi jedyną dostępną formę leczenia modyfikującego ATTR-CM i tym samym umożliwi specjalistom zastosowanie ukierunkowanego na chorobę leczenia pacjentów. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jego leczenia oraz poprawi komfort pacjenta oraz jego opiekunów.

15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 24.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	tafamidis	266
#2	Vyndamax	266
#3	Vyndaqel	266
#4	FX 1006A	267
#5	FX1006A	267
#6	FX-1006A	267
#7	tafamidis meglumine	266
#8	((((((tafamidis) OR (Vyndamax)) OR (Vyndaqel)) OR (FX 1006A)) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR (tafamidis meglumine)	267
#9	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	781
#10	attr-cm	40
#11	(ATTR AND CM)	134
#12	"Cardiomyopathies"[Mesh]	96697
#13	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	762
#14	(Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy)	238897
#15	Transthyretin Amyloidosis	1175
#16	"Amyloidosis"[Mesh]	25143
#17	hereditary transthyretin amyloidosis	856
#18	Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis	763
#19	(((((((((Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy) OR (attr-cm)) OR ((ATTR AND CM))) OR ("Cardiomyopathies"[Mesh])) OR ("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept])) OR ((Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy))) OR (Transthyretin Amyloidosis)) OR ("Amyloidosis"[Mesh])) OR (hereditary transthyretin amyloidosis)) OR (Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis)	248838
#20	(((((((tafamidis) OR (Vyndamax)) OR (Vyndaqel)) OR (FX 1006A)) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR (tafamidis meglumine)) AND (((((((((Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy) OR (attr-cm)) OR ((ATTR AND CM))) OR ("Cardiomyopathies"[Mesh])) OR ("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept])) OR ((Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy))) OR (Transthyretin Amyloidosis)) OR ("Amyloidosis"[Mesh])) OR (hereditary transthyretin amyloidosis)) OR (Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis))	262

Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 24.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'tafamidis'/exp	744
#2	Vyndamax	48
#3	Vyndaqel	72
#4	FX AND 1006A	13
#5	FX1006A	7
#6	'FX-1006A'	13
#7	tafamidis AND meglumine	59
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	751
#9	Transthyretin AND Amyloid AND Cardiomyopathy	1229
#10	'ATTR CM'	120
#11	ATTR AND CM	235
#12	'Cardiomyopathy'/exp	150598
#13	'Amyloidosis AND Hereditary AND Transthyretin-Related'	157
#14	(Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy)	313851
#15	Transthyretin AND Amyloidosis	5149
#16	'amyloidosis'/exp	52691
#17	hereditary AND transthyretin AND amyloidosis	1566
#18	familial AND transthyretin AND cardiac AND amyloidosis	580
#19	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)	341612
#20	(#8 AND #19)	716

Tab. 30. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	tafamidis	101
#2	Vyndamax	0
#3	Vyndaqel	3
#4	FX 1006A	9
#5	FX1006A	1
#6	FX-1006A	9
#7	tafamidis meglumine	21
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	108

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#9	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	88
#10	attr-cm	31
#11	(ATTR AND CM)	36
#12	MeSH descriptor [Cardiomyopathies]	2000
#13	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related	2
#14	(Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy)	6567
#15	Transthyretin Amyloidosis	197
#16	MeSH descriptor [Amyloidosis]	170
#17	hereditary transthyretin amyloidosis	144
#18	Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis	26
#19	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)	7579
#20	(#8 AND #19)	95

16 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

16.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (patrz Tab. 31).

Tab. 31. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Przeglądy systematyczne		
2.	Gertz 2020	Gertz M, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020 Jul 7;324:79-89.
5.	Gutiérrez 2019	Gutiérrez H, Pelayo-Negro A, Gómez D, Martín M, Valero Domínguez M. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2020 Jul;27:194-201.
4.	Lamb 2021	Lamb Y. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs. 2021 Jan;21:113-121.
3.	Marques 2020	Marques N, Azevedo O, Almeida A, Bento D, Cruz I, Correia E, Lourenço C, Lopes L. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. J Am Heart Assoc. 2020 Oct 20;9(19):e016614.
1	Park 2019	Park J, Egolum U, Parker S, Andrews E, Ombengi D, Ling H, Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Ann Pharmacother. 2019 Nov 18;54(5):470-477.
Raporty HTA		
2	CADTH 2020	CADTH. Clinical Review Report. TAFAMIDIS (Vyndaqel). April 2020.

16.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 32).

Tab. 32. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Berk 2020	ATTR-ACT	Berk J., Damy T., Drachman B., Elliott P., Gottlieb S., Grogan M., Gundapaneni B., Hanna M., Hoffman J., Hummel S., Judge D., Lenihan D., Merlini G., Patterson T., Rapezzi C., Schwartz J., Shah S., Sultan M., Velazquez E., Cruz M.W., Witteles R. Efficacy of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the ATTR-ACT Trial. Heart and Lung. 2020;49(2):209-210.
2	CN-01818626		CN-01818626. A double-blind, randomized study looking at the efficacy, safety and tolerability of tafamidis meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg compared to placebo when taken daily by oral administration mouth in subjects diagnosed with Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). 2014.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-SE
3	CN-02003369		CN-02003369. ATTR-ACT study: breakthrough in the treatment of Transthyretin cardiac amyloidosis. Intervencni a akutni kardiologie. 2019;18(1):45-48.
4	CN-02005185		CN-02005185. Efficacy of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the ATTR-ACT Trial. Heart & Lung. 2019;48(5):470.
5	CN-02044703		CN-02044703. Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. 2013. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994889
6	Damy 2020a		Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge D, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson T, Riley S, Schwartz J, Sultan M, Witteles R. Efficacy and safety of Tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2020 Oct 18.
7	Damy 2020c		Damy T, Elliott P, Gundapaneni B, See Tai S, Sultan M, Drachman B. Long-term survival with Tafamidis in patients with transthyretin amyloid Cardiomyopathy European Heart Journal (2020) 41:SUPPL 2 (2142).
8	Damy 2020d		Damy T, Fine N, Gundapaneni B, Sultan M, Grogan M. Safety of Transition from Tafamidis Meglumine 20 Mg to Tafamidis Free Acid 61 Mg in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Circulation (2020) 142:SUPPL 3.
9	Elliott 2019		Elliott P, Drachman B, Gottlieb S, Hoffman J, Hummel S, Lenihan D, Ebede B, Gundapaneni B, Schwartz J, Sultan M, Shah S. Interim analysis of data from a long-term, extension trial of Tafamidis meglumine in patients with transthyretin amyloid Cardiomyopathy, European heart journal 2019, 40, 645.
10	Hanna 2019a		Hanna M., Stewart M., Gundapaneni B., Patterson TA., Schwartz JH., Sultan MS., Maurer MS. Tafamidis Reduced the Decline in Health-Related Quality of Life in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). Journal of cardiac failure. 2019;25(8):S7.
11	Hanna 2019b		Hanna M., Damy T., Garcia-Pavia P., Judge DP., Merlini G., Maurer MS., Gundapaneni B., Patterson TA., Schwartz JH., Sultan MB., et al. Efficacy and Safety of Tafamidis Doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). Journal of cardiac failure. 2019;25(8):S77-S78.
12	Hanna 2020a		Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson T, Schwartz J, Sultan M, Maurer M. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Am J Cardiol. 2021 Feb 15;141:98-105.
13	Hanna 2020b		Hanna M, Fine N, Stewart M, Gundapaneni B, Sultan M, Witteles R. Functional Capacity, Health-related Quality-of-life and Cardiac Biomarker Improvement with Tafamidis in the Tafamidis in

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) Journal of Cardiac Failure (2020) 26:10 Supplement (S65). Abstracts From the Heart Failure Society of America's (HFSA) Annual Scientific Meeting 2020, Book Series Title.
14	Li 2020		Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. Cardiol Ther. 2020 Dec;9:535-540.
15	Maurer 2018		Maurer MS., Schwartz JH., Gundapaneni B., Elliott PM., Merlini G., Waddington-Cruz M., Kristen AV., Grogan M., Witteles R., Damy T., Drachman BM., Shah SJ., Hanna M., Judge DP., Barsdorf AI., Huber P., Patterson TA., Riley S., Schumacher J., Stewart M., Sultan MB., Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, N Engl J Med. 2018;13;379(11):1007-1016.
16	Maurer 2018b		Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B., Elliott P., Merlini G., Cruz M.W., Kristen A.V., Grogan M., Witteles R., Damy T., Drachman B.M., Shah S.J., Hanna M., Judge D.P., Gottlieb S.S., Berk J.L., Lenihan D.J., Hoffman J.E., Hummel S.L., Velazquez E.J., Patterson T.A., Sultan M.B., Rapezzi C. Efficacy of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the ATTR-ACT Trial: Sensitivity Analyses Further Support the Primary Results. Journal of Cardiac Failure. 2018;24(11):813.
17	Maurer 2020		Maurer M.S, Adler E, Gundapaneni B, Sultan M.B, Rapezzi C.Efficacy of Tafamidis by Baseline 6-minute Walk Test Distance in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) Journal of Cardiac Failure (2020) 26:10 Supplement (S10).
18	Miller 2020		Miller A.B., Januzzi J., O'Neill B.J., Gundapaneni B., Patterson T.A., Sultan M.B., Lopez-Sendon J. Causes of cardiovascular hospitalization and death in the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial (ATTR-ACT). Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(11):692.
19	Miller 2021		Miller A, Januzzi J, O'Neill B, Gundapaneni B, Patterson T, Sultan M, López-Sendón J. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). Am J Cardiol. 2021 Mar 3:S0002-9149(21)00210-1).
20	Nativi-Nicola 2020		Nativi-Nicolau J, Van Der Meer P, Gundapaneni B, Sultan M, Garcia-Pavia P. Tafamidis Free Acid 61 Mg in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Circulation (2020) 142:SUPPL 3.
21	Patel 2020		Patel J, Elliott P, Gundapaneni B, Li B, Sultan M, Grogan M. Long-term Survival Benefit of Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Journal of Cardiac Failure (2020) 26:10 Supplement (S64-S65).
22	Rapezzi 2021a		Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. Cardiol Ther. 2020 Dec;9:535-540.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
23	Rapezzi 2021b		Rapezzi C, Aimo A, Emdin M. Tafamidis is entering the clinical arena for the treatment of transthyretin-related Cardiomyopathy: certainties and unmet needs. Eur J Heart Fail. 2021 Jan 14.
24	Shah 2020		Shah S, Gundapaneni B, Sultan M.B, Merlini G. Survival Benefit with Higher Dose Tafamidis in Patients with Hereditary and Wild-type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Circulation (2020) 142:SUPPL 3.

17 Aneks 3. Prace wykluczone

17.1Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 33).

Tab. 33. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Benbrahim M, Norman K, Sanchorawala V, Siddiqi OK, Hughes D. A review of novel agents and clinical considerations in patients with ATTR cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Pharmacol. 2021 Feb 19.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
2.	Canepa M, Tini G, Musumeci B, Cappelli F, Milandri A, Mussinelli R, Autore C, Perfetto F, Rapezzi C, Perlini S. Real-world versus trial patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure. 2019;21(11):1479-1481.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
3.	Dohrn M, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner S, Coelho T, Hahn K.Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. J Neurochem. 2020 Nov 6.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
4.	Hough A, Wearden J, de Almeida K, Kaiser S. Review of Transthyretin Silencers, Stabilizers, and Fibril Removal Agents in the Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloid. Curr Cardiol Rep. 2020 Aug 8;22(10):106.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
5.	Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. Dtsch Arztebl Int. 2020 Mar 6;117(10):159-166.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
6.	Konda R, Vadala D, Rafae A, Isa S, Devarkonda V, Kesari K, Kunadi A. Role of Tafamidis in reducing the effect and progression of transthyretin amyloid Cardiomyopathy Journal of Clinical Oncology (2020) 38:15.	brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
7.	Ling H.; Ombengi D.; Campbell C. Efficacy of Tafamidis in transthyretin amyloid Cardiomyopathy: A systematic review. JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy (2020) 3:1 (363).	brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
8.	Lorenzini M, Elliott PM. Tafamidis for the treatment of Transthyretin Amyloidosis. Future Cardiol. 2019 Mar;15:53-61.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
9.	Nawarskas J, Shephard E. Tafamidis: A Novel Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Cardiol Rev. 2020 May/Jun;28:156-160.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
10.	Papathanasiou M, Carpinteiro A, Kersting D, Jakstaite AM, Hagenacker T, Schlosser T, Rischpler C, Rassaf T, Luedike P. Rare variant (p.Ser43Asn) of familial transthyretin amyloidosis associated with isolated cardiac	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	phenotype: A case series with literature review. Mol Genet Genomic Med. 2020 Dec 20:e1581.	
11.	Peters S. Editorial: Cardiomyopathies: Current treatment and future options Journal of Clinical Medicine (2020) 9:11 (1-2) Article Number: 3531.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
12.	Sarswat N. An Orphan Disease No More: Additional Treatment Options for Cardiac Amyloidosis. Journal of Cardiac Failure (2020) 26:9 (760-761).	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
13.	Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax) for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy JAMA - Journal of the American Medical Association (2020) 324:5 (505).	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
14.	Teng C, Li P, Bae J.Y, Pan S, Dixon R, Liu Q. Diagnosis and treatment of transthyretin-related amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Cardiology (2020) 43:11 (1223-1231).	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
15.	Yadav JD, Othee H, Chan K, Man D, Belliveau P, Towle J. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-Current and Future Therapies. Ann Pharmacother. 2021 Mar .	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych

17.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 34).

Tab. 34. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Abou Hassan O, Hussain M, Laczay B, Martyn M, Hanna M, Cremer P, Popovic Z, Jaber W, Collier P. Ventriculo-Arterial Coupling is Associated with Death and Need for Ventricular Assist Device or Heart Transplant in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis Circulation (2020) 142:SUPPL 3.	brak wyników dla badanej interwencji
2	Bézard M, Kharoubi M, Galat A, Poullot E, Guendouz S, Fanen P, Funalot B. Natural history and impact of treatment with Tafamidis on major cardiovascular outcome-free survival time in a cohort of patients with transthyretin amyloidosis. Eur J Heart Fail. 2020 Oct 23 .	niewłaściwa populacja — brak porównania z placebo
3	Chandrashekar P, Dale Z, Rashdan L, Elman M, Nazer B, Heitner S, Masri A. Functional Class, Biomarker Stability, and Clinical Outcomes of Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis Treated with Tafamidis. Circulation (2020) 142:SUPPL 3.	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt
4	Choi B, Lasica M, Hare J, Chong S, Strachan L, Hocking J, Ting S, Gibbs S. “The Giant Awakes” - Rapid Increases in the Diagnosis of Transthyretin (TTR) Amyloidosis After the ATTR-ACT Trial of Tafamidis Heart Lung and Circulation (2020) 29 Supplement 2 (S115).	brak wyników dla badanej interwencji
5	CN-01558781. NCT02791230. Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02791230. 2016.	brak wyników badania — badanie w fazie rekrutacji uczestników

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
6	CN-01838615. EUCTR2016-000868-42-DE. Phase 3, open label study designed to obtain additional safety data for 20mg and 80mg tafamidis or tafamidis 61mg where available, continue providing to subjects who have completed 30 months of blinded treatment on Protocol B3461028 with tafamidis for up to 60 additional months, or until subject has access to tafamidis for ATTR-CM via prescription. Additional group of patients who have not previously participated in B3461028 included to received tafamidis until local availability by prescription. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000868-42-DE. 2016.	brak wyników badania
7	Cortese A., Vita G Obici L., Sabatelli M., Fabrizi GM., Schenone A., Merlini G., Pareyson D. Monitoring safety and effectiveness of Tafamidis in Transthyretin Amyloidosis in Italy: a 3-year longitudinal multicenter study in a non-endemic area. Conference: 1st european congress on hereditary ATTR amyloidosis. France. 2015;10.	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt
8	Cortese A., Vita G., Luigetti M., Russo M., Bisogni G., Sabatelli M., Manganelli F., Santoro L., Cavallaro T., Fabrizi GM., Schenone A., Grandis M., Gemelli C., Mauro A., Pradotto LG., Gentile L., Stancanelli C., Lozza A., Perlini S., Piscosquito G., Calabrese D., Mazzeo A., Obici L., Pareyson D. Erratum to: Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in Transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. J Neurol. 2016;263(5):925-926.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
9	Cortese A., Vita G., Luigetti M., Russo M., Bisogni G., Sabatelli M., Manganelli F., Santoro L., Cavallaro T., Fabrizi GM., Schenone A., Grandis M., Gemelli C., Mauro A., Pradotto LG., Gentile L., Stancanelli C., Lozza A., Perlini S., Piscosquito G., Calabrese D., Mazzeo A., Obici L., Pareyson D. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in Transthyretin Amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. J Neurol. 2016 May;263(5):916-924.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
10	Damy T, Sultan M, Witteles R. Reply to the letter regarding the article 'Efficacy and safety of Tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study'. Eur J Heart Fail. 2020 Dec 19.	niewłaściwy typ publikacji — list do redakcji
11	Damy T., Judge DP., Kristen AV., Berthet K., Li H., Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary Transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2015;8(2):117-27.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
12	Dias De Frias A.F, Rodrigues P, Trepa M, Fontes-Oliveira M, Costa R, Campinas A, Hipolito-Reis A, Torres S. Hereditary transthyretin amyloidosis: Predictors of conduction disease European Heart Journal (2020) 41:SUPPL 2 (2111).	brak wyników dla badanej interwencji
13	Falk R.; Maurer M.; Fedson S.; Judge D.; Zeldenrust S.; Quyyumi A.; Pano A.; Packman J.; Grogan D. Tafamidis stabilizes Transthyretin and improves clinical outcomes in Transthyretin Amyloid	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Cardiomyopathy. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(8 SUPPL. 1):S56.	
14	Ferrer-Nadal A., Ripoll T., Uson M., Figuerola A., Andreu H., Losada I., Gonzalez J., Cisneros-Barroso E., Buades J. Significant reduction in proteinuria after treatment with tafamidis. Amyloid. 2019;26(sup1):67-68.	niewłaściwa populacja — Val30Met
15	Fujita T., Inomata T., Kaida T., Iida Y., Ikeda Y., Nabeta T., Ishii S., Maekawa E., Naruke T., Koitabashi T., Kitamura E., Sekijima Y., Ako J. Tafamidis for the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Case Report. Cardiology. 2017;137(2):74-77.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
16	Gamino D.; Teruya S.; De Los Santos J.; Helmke S.; Guadalupe S.; Maurer M. Tafamidis Increases Serum TTR (Prealbumin) Levels in both ATTRh and ATTRwt Cardiac Amyloidosis. Journal of Cardiac Failure. 2019;25(8 Supplement):S21.	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt
17	Grogan M, Witteles R, Shah S, Schwartz J, Gundapaneni B, Patterson T, Sultan M, Maurer M. Efficacy of Tafamidis in Patients with Hereditary or Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Results from the ATTR-ACT Trial. Journal of Heart and Lung Transplantation (2019) 38:4 Supplement (S204).	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt
18	Kon T., Misumi Y., Nishijima H., Honda M., Suzuki C., Baba M., Inomata Y., Obayashi K., Ando Y., Tomiyama M. Effects of liver transplantation and tafamidis in hereditary Transthyretin amyloidosis caused by Transthyretin Leu55Pro mutation: a case report. Amyloid. 2015;22(3):203-4.	niewłaściwy typ publikacji — list do redakcji
19	Masri A, Chen H, Wong C, Fischer K, Karam C, Gellad W, Heitner S. Initial Experience Prescribing Commercial Tafamidis, the Most Expensive Cardiac Medication in History JAMA Cardiology (2020) 5:9 (1066-1067).	niewłaściwy typ publikacji — analiza ekonomiczna
20	Maurer MS., Grogan DR., Judge DP., Mundayat R., Packman J., Lombardo I., Quyyumi AA., Aarts J., Falk RH. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: effects on Transthyretin stabilization and clinical outcomes. Circ Heart Fail. 2015;8(3):519-26.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
21	Merlini G., Planté-Bordeneuve V., Judge DP., Schmidt H., Obici L., Perlini S., Packman J., Tripp T., Grogan DR. Effects of tafamidis on Transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2013 Dec;6(6):1011-20.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
22	Nakamura M, Imamura T, Hori M, Ushijima R, Joho S, Kinugawa K. Initial Experience With Tafamidis Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Rep. 2020 Jul 21;2:420-424.	niewłaściwa populacja — brak porównania z placebo
23	Nasonova S, Zhirov I, Magomedov M, Saidova M, Osmolovskaya Y, Tereschenko S. (Experience with Tafamidis in a patient with transthyretin amyloidosis Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом Nasonova 2020) 60:3 (155-160).	brak dostępu do publikacji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
24	Nehashi T., Oikawa M., Amami K., Kanno Y., Yokokawa T., Misaka T., Yamada S., Kunii H., Nakazato K., Ishida T., Takeishi Y.. Sporadic Cardiac Amyloidosis by Amyloidogenic Transthyretin V122I Variant. Int Heart J. 2019;60(6):1441-1443.	nieznana dawka — tafamidis podawany w nieznanej dawce
25	No autor. Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax) for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JAMA. 2020 Aug 4;324:505.	niewłaściwy typ publikacji — poglądowy
26	No autor. Tafamidis (vyndaqel°) and transthyretin amyloid Cardiomyopathy. Prescrire International (2021) 30:222 (9-10).	brak dostępu do publikacji
27	Rapezzi C, Kristen A.V, Gundapaneni B, Sultan M, Hanna M. Benefits of Tafamidis in patients with advanced transthyretin amyloid Cardiomyopathy European Heart Journal (2020) 41:SUPPL 2 (2115).	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt
28	Rettl R, Mann C, Dachs T, Duca F, Binder C, Dusik F, Seirer B, Badr Eslam R, Hengstenberg C, Bonderman D. Effects of Tafamidis on exercise capacity, cardiac function and myocardial amyloid deposition in patients with transthyretin amyloid Cardiomyopathy European Heart Journal (2020) 41:SUPPL 2 (1029).	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt
29	Rettl R.; Duca F.; Binder C.; Capelle C.; Aschauer S.; Badr Eslam R.; Mascherbauer J.; Hengstenberg C.; Bonderman D. Effects of tafamidis in patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. European Heart Journal. 2019;40(Supplement 1):494.	niewłaściwa dawka — megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
30	Rozenbaum M, Garcia A, Grima D, Tran D, Bhambri R, Stewart M, Li B, Heeg B, Postma M, Masri A. PCV9 Health IMPACT of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients: An Analysis from the Attr-ACT and the OPEN-Label Extension Studies Value in Health (2020) 23 Supplement 2 (S487). Virtual ISPOR Europe 2020, Book Series Title:	brak dostępu do publikacji
31	Rozenbaum M, Large S, Bhambri R, Stewart M, Young R, Van Doornewaard A, Dasgupta N, Masri A, Nativi-Nicolau J. PRO5 Estimating the Health Benefits of Earlier Diagnosis and Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Value in Health (2020) 23 Supplement 2 (S690). Virtual ISPOR Europe 2020, Book Series Title.	niewłaściwa typ publikacji — poglądowy
32	Saith S.E, Gamino D, Teryua S, Santos J.D.L, Guadalupe S, Cuomo M, Rodriguez C, Helmke S, Rosenblum H, Griffin J.M, Maurer M.S. Myocardial Contraction Fraction in Outcomes in Transthyretin Amyloidosis SJournal of Cardiac Failure (2020) 26:10 Supplement (S34). Abstracts From the Heart Failure Society of America's (HFSA) Annual Scientific Meeting 2020, Book Series Title.	niewłaściwa populacja
33	Tran D, Li B, Heeg B, Bambri R, Stewart M, Grima D, Rozenbaum M.Impact of Tafamidis on Life Expectancy and Quality of Life of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients Journal of Cardiac Failure (2020) 26:10 Supplement (S132-S133).	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt

18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 35 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. *randomised controlled trial*), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. *pragmatic randomized controlled trial*).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. *clinical controlled trail*).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne bandanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków — badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków — badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT — kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT — pragmatyczna próba kliniczna; RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

19 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

W komunikacie na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [UPRL] z listopada 2017 r skierowanym do fachowych pracowników służby zdrowia w sprawie zbierania dodatkowych danych o produkcie leczniczym Vyndaqel® zawarto następujące informacje:

Z uwagi na rzadkie występowanie ATTR dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vyndaqel® są ograniczone, dlatego w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leku, zachęca się do włączania pacjentów stosujących tafamidis do dobrowolnego Programu THAOS w celu długoterminowego zbierania danych. W przypadku ciąży u pacjentek oraz partnerek pacjentów stosujących lek zaleca się zgłoszenie do Programu Wzmożonego Nadzoru nad Przebiegiem Ciąży i Rozwojem Noworodka (TESPO, ang. *Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes*).

W badaniach klinicznych raportowano bardzo częste występowanie takich działań niepożądanych, jak infekcje układu moczowego i biegunki, oraz częste występowanie infekcji pochwy oraz bólu nadbrzusza. Dane niekliniczne sugerują istnienie potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem Vyndaqel® obejmujące hepatoksyczność, toksyczność dla układu rozrodczego i zaburzenia czynności tarczycy, szczególnie u kobiet w ciąży.

Gromadzenie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu pozwoli lepiej scharakteryzować oraz określić skalę zagrożeń, a także ocenić stosunek korzyści do ryzyka w okresie klinicznego stosowania produktu leczniczego w terapii ATTR u dorosłych [UPRL].

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyndaqel® odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi z dnia 27 marca 2021 roku odnotowano ogółem 795 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Vyndaqel®. Raportowane zdarzenia występowały najczęściej u mężczyzn, których dotyczyło 77,5% przypadków zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia pracy serca, obrażenia, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia układu nerwowego.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu ®) [Uppsala Monitoring Centre].

20 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa — niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa — wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne — niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki — niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe — niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Sposób potraktowania brakujących danych

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami — niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu — niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis — wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie — nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen — potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki — niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen — potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki — nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen — potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników — wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

21 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo Tak" oraz „Nie".

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych ba-dań.
- Umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie[12]; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może do-starczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

[12] Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. **Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
- interwencje,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe — opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. **Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.

3. **Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. **Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę",
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. **Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumie-nie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. **Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub

- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. **Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. **Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. **Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?**

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. **Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. **Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?**

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. **Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. **Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. **Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak":

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. **Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

22 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT (por. Tab. 36).

Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
ATTR-ACT	**Kryteria włączenia:** pacjenci między 18 a 90 r.ż, kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych (np. aspiracja tłuszczu, przewód pokarmowy, gruczoły ślinowe lub szpik kostny), pacjenci bez ATTRm, u których stwierdzono obecność białka prekursorowego transtyretyny na podstawie analizy immunohistochemicznej, scyntygrafii lub spektrometrii masowej, zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii, grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm, niewydolność serca w wywiadzie, z co najmniej jedną wcześniejszą hospitalizacją z powodu niewydolności serca lub klinicznie dowiedziona niewydolność serca (bez hospitalizacji) z objawami przeciążenia objętościowego lub podwyższonego ciśnienia wewnątrzsercowego wymagająca leczenia lekiem moczopędnym, poziom NT-proBNP ≥ 600 pg na mililitr, wynik testu 6MWT przekraczający 100 m, dowód w postaci osobiście podpisanego i opatrzonego datą dokumentu świadomej zgody wskazujący, że uczestnik badania (lub jego prawny przedstawiciel) został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania oraz osobiście podpisany i opatrzony datą formularz zezwalający na dostęp do dokumentacji medycznej, jak również monitorowania stanu zdrowia pacjenta przez ośrodek do 30 miesięcy po randomizacji, pacjenci, którzy chcą i są w stanie przestrzegać zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badawczych, udokumentowana kardiomiopatia amyloidowa TTR, zgodnie z obowiązującym w danej instytucji standardem postępowania, co definiuje się jako: a. kardiomiopatia amyloidowa TTR dziedziczna definiowana przez wszystkie poniższe cechy: a. obecność mutacji w genie TTR związanej z kardiomiopatią i występowanie fenotypu kardiomiopatii (np. historia zastoinowej niewydolności serca),

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	a. dowody zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym z grubością ściany przegrody międzykomorowej w stanie końcoworozkurczowym > 12 mm, b. obecność amyloidu w tkance biopsyjnej, takiej jak aspirat tłuszczu, gruczoł ślinowy, osłonka łącznotkankowa nerwu pośrodkowego lub serce (amyloid wykazany przy użyciu odpowiedniego barwnika, takiego jak czerwień Kongo lub błękit alcyny). b. Kardiomiopatia amyloidowa TTR typu dzikiego, definiowana przez wszystkie poniższe cechy: a. brak mutacji w genie TTR, b. dowody zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym z grubością ściany przegrody międzykomorowej w stanie końcoworozkurczowym > 12 mm, c. obecność amyloidu w tkance biopsyjnej, takiej jak aspirat tłuszczu, gruczoł ślinowy, osłonka łącznotkankowa nerwu pośrodkowego lub serce (amyloid wykazany przy użyciu odpowiedniego barwnika, takiego jak czerwień Kongo lub błękit alcyny), d. identyfikacja białka prekursorowego TTR za pomocą spektrometrii masowej. biopsja w celu określenia obecności amyloidu i wykazania obecności białka prekursorowego TTR musi być wykonana podczas badania przesiewowego lub udokumentowana jako wykonana w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania. osoba badana musi być w stanie czytać w języku ojczystym i samodzielnie wypełniać kwestionariusze, objawy niewydolności serca u pacjenta są optymalnie kontrolowane i stabilne klinicznie, bez hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, zgodnie z oceną głównego badacza, kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki przypisanego leczenia. (kobieta jest uznawano jako będąca w wieku rozrodczym, jeśli w opinii badacza jest biologicznie zdolna do posiadania dzieci i jest aktywna seksualnie), **Kryteria wykluczenia:** niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR-CM, niewydolność serca klasy IV w skali NYHA (objawy wskazujące na IV klasę NYHA w trakcie wizyty przesiewowej), amyloidoza łańcuchów lekkich lub amyloidoza wtórna, przebyty przeszczep wątroby lub serca, wszczepione urządzenie wspomagające pracę serca, wcześniejsze leczenie tafamidisem, niewydolność nerek wymagająca dializoterapii i/lub eGFR <25 ml/min na 1,73 m^2 powierzchni ciała poziom aminotransferaz wątrobowych przekraczający dwukrotność górnej granicy zakresu referencyjnego, poważne niedożywienie zdefiniowane przez zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (mBMI) <600, ocena echokardiograficzna podczas badania przesiewowego, uznana za niemożliwą do zinterpretowania przez czytnik echokardiogramu dla pomiaru grubości ścian,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	stosowanie niedozwolonych w protokole niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją: Stosowanie leków z grupy NLPZ innych niż wymienione poniżej jest zabronione. Niektóre leki z grupy NLPZ, takie jak diflunisal, mogą wiązać się z miejscami wiązania tyroksyny na transtyretynie: a. Dozwolone leki z grupy NLPZ to: kwas acetylosalicylowy, etodolak, ibuprofen, indometikon, ketoprofen, nabumeton, naproksen, nimesulid, piroksykam i sulindak. sulindak. b. Zabronione jest jednoczesne stosowanie naparstnicy i blokerów kanału wapniowego, ponieważ wiążą się one z włóknami amyloidu i mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat stwierdzono nadużywanie narkotyków lub alkoholu, które w opinii badacza mogłoby zakłócać przestrzeganie procedur badania lub wizyt kontrolnych, pacjenci wymagający leczenia blokerami kanału wapniowego lub naparstnicą. dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), wirusowego zapalenia wątroby typu C (anty-HCV) lub HIV, zatrzymanie moczu wymagające samocewnikowania, uczestnicy, którzy są członkami personelu ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowanymi w prowadzenie badania oraz członkowie ich rodzin, członkowie personelu ośrodka nadzorowani w inny sposób przez badacza lub uczestnicy, którzy są pracownikami firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowanymi w prowadzenie badania, udział w badaniach z udziałem leku(ów) badanego(ych) (fazy I-IV) w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem bieżącego badania i/lub podczas udziału w badaniu. W przypadku diflunisalu okres ten będzie wynosił co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i/lub w dowolnym czasie podczas udziału w badaniu, inne poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego preparatu lub mogące wpływać na interpretację wyników badania i w opinii badacza czynią uczestnika nieodpowiednim do wzięcia udziału w badaniu, kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią; mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym; mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy nie chcą lub nie mogą stosować dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji, na czas trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu, trwałe częstoskurcze komorowe lub migotanie komór w wywiadzie lub dysfunkcja węzła przedsionkowo-komorowego lub węzła zatokowo-przedsionkowego w wywiadzie, u pacjentów dla których stymulator serca jest wskazany, ale nie został wszczepiony, pacjenci z udokumentowanym, wynikami enzymów sercowych i zmian w EKG, wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego.

6MWT — test 6-minutowego marszu; ATTRm — amyloidoza transtyretynowa dziedziczna; ATTRwt — amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego; eGFR — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; mBMI — zmodyfikowany wskaźnik masy ciała; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B.

22.2Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkowe pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT (por. Tab. 37).

Tab. 37. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT.

Parametr			Interwencja — megluminian tafamidisu	Placebo
Liczba pacjentów [N]			264	177
Wiek [lata]		Średnia	74,5 ± 7,2	74,1 ± 6,7
		Mediana	75 (46 - 88)	74 (54 - 89)
Płeć, n [%]		Mężczyźni	241 (91,3)	157 (88,7)
		Kobiety	23 (8,7)	20 (11,3)
Rasa, n [%]		Kaukaska	211 (79,9)	146 (82,5)
		Afrykańska	37 (14,0)	26 (14,7)
		Azjatycka	13 (4,9)	5 (2,8)
		Inna	3 (1,1)	0
Genotyp TTR, n [%]		ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
		ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Ciśnienie krwi [mmHg]	W pozycji siedzącej	Spoczynkowe	115,4 ± 15,4	115,1 ± 15,7
		Rozkurczowe	70,4 ± 10,3	70,2 ± 9,5
	W pionizacji	Spoczynkowe	115,5 ± 15,5	115,9 ± 15,9
		Rozkurczowe	70,6 ± 9,9	71,0 ±10,3
Tętno [średnia, uderzeń/minutę]		W pozycji siedzącej	70,7 ± 12,3	69,9 ± 11,7
		Rozkurczowe	72,9 ± 12,9	73,8 ± 12,2
Skala NYHA n [%]		I	24 (9,1)	13 (7,3)
		II	162 (61,4)	101 (57,1)
		III	78 (29,5)	63 (35,6)

Parametr		Interwencja — megluminian tafamidisu	Placebo
Zmodyfikowane BMI		1058,8 ± 173,8	1066,4 ± 194,4
Stężenie NT-proBNP [pq/ml]	Średnia	2995,9	3161,0
	Zakres między-kwartylowy	1751,5 - 4861,5	1864,4 - 4825,0

Wartości plus/minus oznaczają średnie ± SD. W populacji ITT oraz analizie bezpieczeństwa było 264 pacjentów w grupie megluminianu tafamidisu i 177 pacjentów w grupie placebo. Wartości procentowe mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenie.

† Zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (BMI) jest obliczany jako poziom albuminy w surowicy w gramach na litr pomnożony przez konwencjonalny BMI (waga w kilogramach podzielona przez wzrost w metrach do kwadratu).

ATTRm — amyloidoza transtyretynowa dziedziczna; ATTRwt — amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego; BMI — wskaźnik masy ciała; ITT — analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; KCCQ-OS — ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; n — liczba badanych; N — populacja badana; NTproBNP — N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B; NYHA — ang. *New York Heart Association*, TTR — gen transtyretyny.

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 38 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 38. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ATTR-ACT.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Megluminian tafamidisu (20mg lub 80 mg)	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg lub 20 mg megluminianu tafamidisu lub placebo raz dziennie w stosunku 2: 1: 2. Pacjentom, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z leczeniem i które mogły wpłynąć na przestrzeganie schematu dawkowania lub dalszy udział w badaniu, umożliwiono otrzymanie zmniejszonej dawki (pacjenci otrzymujący dawkę 80 mg zamiast tego otrzymaliby dawkę 40 mg, a wszyscy pozostali nadal otrzymywali dawkę przypisaną podczas randomizacji).	Czas trwania badania wynosił 30 miesięcy, a po zakończeniu pacjentom zaproponowano włączenie do badania przedłużonego.
Placebo		

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenie w badaniu ATTR-ACT włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 39).

Tab. 39. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia						
			Zgon w trakcie badania	Wycofanie zgody, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Przeszczep narządu, n (%)	Wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca, n (%)	Niestawienie się na badanie kontrolne, n (%)	Nieprzestrzeganie zaleceń, n (%)
ATTR-ACT									
megluminian tafamidisu *	264	91	39	25	17	6	2	1	1
placebo	177	92	38	37	11	5	0	0	1

* Łączone wyniki dla pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu w dawkach 20 mg i 80 mg.
n — liczba zdarzeń; N — populacja badana.

22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
ATTR-ACT	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych*, **Drugorzędowe punkty końcowe:** poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) ciągu 30-miesięcznej obserwacji, zmiana ogólnej oceny wg kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS)

* Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wykonano metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Ta metoda nadała większe znaczenie zgonom z dowolnej przyczyny. Porównanie par odbywało się w sposób zhierarchizowany, z wykorzystaniem zgonów z dowolnej przyczyny, a następnie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy nie można było różnicować pacjentów na podstawie śmiertelności. W metodzie tej każdy pacjent w badaniu klinicznym został porównywany, z każdym innym pacjentem, w każdej stratyfikowanej puli. Pacjentów stratyfikowano według klasyfikacji NYHA (klasa I lub II vs. klasa III) i statusu TTR (wariant vs. typ dziki), uzyskując cztery pule stratyfikacji. W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako zgon.

6MWT — test 6-minutowego marszu; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; NYHA — *New York Heart Association*; TTR — transtyretyna.

22.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 41 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania ATTR-ACT.

Tab. 41. Randomizacja i zaślepienie badania ATTR-ACT.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
ATTR-ACT	Pacjentów przydzielono do 3 ramion badania w stosunku 2: 1: 2 (placebo: 20: 80 mg). Pacjentów stratyfikowano według klasy NYHA (klasa I oraz połączone klasy II i III) oraz genotypu transtyretyny (wariant lub typ dziki) z co najmniej 30% wariantem i 30% typem dzikim w całym badaniu. Współczynniki stratyfikacji zastosowano przy randomizacji.	podwójnie zaślepione

NYHA — *New York Heart Association*.

22.7Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 42 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania ATTR-ACT.

Tab. 42. Hipoteza zerowa i typ analizy badania ATTR-ACT.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
ATTR-ACT	Hipoteza zerowa dla pierwotnej analizy zakładała, że ani ogólna śmiertelność, ani częstość hospitalizacji związanych z układem sercowo-naczyniowym nie różni się między grupami leczonymi megluminianem tafamidisu i placebo. Hipoteza alternatywna zakładała, że śmiertelność lub częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych są różne między grupami leczonymi megluminianem tafamidisu i placebo.	Oceny skuteczności obejmują śmiertelność z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym niewydolność serca, arytmię, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i inne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym. Oceny jakości życia obejmują Kwestionariusz KCCQ-OS w celu oceny ograniczeń funkcjonalnych i klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca; EuroQol-5 Dimension-3 Level - samorządowy ogólny instrument stanu zdrowia do oceny jakości życia; oraz ogólną ocenę pacjenta w celu oceny ogólnego stanu zdrowia. Ponadto postęp choroby mierzy się za pomocą 6-minutowego testu marszu (6MWT) i klasyfikacji funkcjonalnej NYHA. Oceny te przeprowadzono na początku badania, w odstępach 6-miesięcznych oraz na końcu badania lub w momencie przerwania leczenia. W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie przed 30. miesiącem, w 30. miesiącu przeprowadzane były kontrole stanu, aby uzyskać ich status śmiertelności do wykorzystania w analizie. Inne oceny skuteczności obejmowały stabilizację transtyretyny, stężenia oligomeru transtyretyny i troponiny I w osoczu oraz zmodyfikowany wskaźnik masy ciała, który służy jako wskaźnik stanu odżywienia. Dokonano pomiaru N-końcowego peptydu natriuretycznego mózgu i troponiny T, ponieważ są one związane z przeżywalnością w ATTR-CMwt. Aby monitorować zgodność z protokołem, pobierane były również próbki farmakokinetyczne w celu określenia stężenia megluminianu tafamidisu. Ocena bezpieczeństwa obejmowała występowanie zdarzeń niepożądanych, objawy czynności życiowych, echokardiogram i badania laboratoryjne. Oceny te były przeprowadzane podczas wizyty początkowej i wizyt w klinice do końca badania lub odstawienia pacjenta.

6MWT — test 6-minutowego marszu; KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; NYHA — *New York Heart Association*; TTR — transtyretyna.

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 43 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 43. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
ATTR-ACT	wszystkie	brak danych utraconych

23Aneks 9. Algorytm punktacji metodą Finkelsteina-Schoenfelda

Konwencjonalne zgłaszanie złożonych punktów końcowych w badaniach klinicznych podkreśla pierwsze zdarzenie u każdego pacjenta, które często posiada mniejsze znaczenie kliniczne. By tego uniknąć, w badaniu wprowadzono koncepcję współczynnika wygranych. Pacjentów stosujących interwencję oraz będących w grupie kontrolnej ocenia się w dopasowanych parach, stworzonych na podstawie ich profilu ryzyka. [Pocock 2012]. Dodatkową zaletą tej metody jest fakt, iż bierze pod uwagę zróżnicowaną ciężkość pojedynczych punktów końcowych składających się na złożony punkt końcowy [Hara 2021].

Głównym punktem końcowym w badaniu ATTR-ACT była hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wykonana metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Dokonano porównania pacjentów w parach, uwzględniając najpierw zgony z dowolnej przyczyny, a następnie, jeśli nie można było różnicować pacjentów na tej podstawie, porównywano częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. W metodzie tej każdy pacjent w badaniu klinicznym został porównywany, z każdym innym pacjentem, w każdej stratyfikowanej puli. Pacjentów stratyfikowano według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) (klasa I lub II vs. klasa III) i statusu TTR (wariant vs. typ dziki), uzyskując cztery pule stratyfikacji. W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako śmierć.

Punktację przyznawano zgodnie z algorytmem zaprezentowanym w Tab. 44. W każdym scenariuszu dokonano porównania pacjentów w parach, uwzględniając najpierw zgony z dowolnej przyczyny. Jeśli istniała wyraźna różnica (scenariusz 1), wówczas przyznawano punkt (+1 lub -1). Jeśli obaj badani zmarli (scenariusz 2), wówczas wynik jest przyznawany na podstawie czasu przeżycia, jeśli zaobserwowano różnicę między pacjentami. W przypadku braku różnicy w czasie przeżycia, pod uwagę brano częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (scenariusz 3) i przypisywano punkt. W przypadku braku różnic w częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych między pacjentami (scenariusz 4), przypisywano 0 punktów. Jeśli obaj pacjenci żyli, brano pod uwagę częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (scenariusz 5) i przypisywano punkt. Jeśli częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych nie różniły się między pacjentami (scenariusz 6), przypisywano 0 punktów.

Tab. 44. Algorytm punktacji metodą Finkelsteina-Schoenfelda w badaniu ATTR-ACT.

Scenariusz	Zgon	Czas przeżycia	Częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	Punktacja
1	tak	-	-	-1

Scenariusz	Zgon	Czas przeżycia	Częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	Punktacja
	nie	-	-	+1
2	tak	niski	-	-1
	tak	wysoki	-	+1
3	tak	związany	wysoka	-1
	tak	związany	niska	+1
4	tak	związany	związana	0
	tak	związany	związana	0
5	nie	-	wysoka	-1
	nie	-	niska	+1
6	nie	-	związana	0
	nie	-	związana	0

Źródło: Maurer 2017

24Aneks 10. Kwestionariusz KCCQ

Kwestionariusz KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) to 23-elementowy kwestionariusz do oceny stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością serca, który pozwala na ilościowe przedstawienie istotnych parametrów. Kwestionariusz składa się z następujących domen: ograniczenia fizyczne, objawy (częstość, nasilenie oraz zmiany w czasie), wiedza na temat objawów niewydolności serca i umiejętności radzenia sobie z nimi, jakość życia oraz ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym. Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta. Punkty są sumowane, uśredniane oraz przedstawiane na 200-stopniowej skali (0-100). Wyższy wynik reprezentuje lepszy wynik, tj. mniej objawów i ograniczeń fizycznych związanych z niewydolnością serca. Zmiana wyniku w czasie o 5 punktów uznawana jest za zmianę istotną klinicznie [Green 2000, AWA Entresto 2016].

Poniżej przedstawiono kwestionariusz KCCQ [Green 2000, AWA Entresto 2016].

1. Wskaż, w jakim stopniu objawy niewydolności serca (duszność lub zmęczenie) przyczyniają się do ograniczenia Twojej aktywności w wykonywaniu codziennych czynności w ciągu ostatnich 2 tygodni:

Aktywność	**Skrajnie ograniczone**	**Znacznie ograniczone**	**Umiarkowanie ograniczone**	**Nieznacznie ograniczone**	**Brak ograniczeń**	**Ograniczone z innych przyczyn / czynność nie jest wykonywana**
Ubieranie się						
Prysznic/kąpiel						
Przejście odległości 1 bloku na równym podłożu (ok. 80-200 m)						
Wykonywanie prac domowych, ogrodowych, noszenie zakupów						
Wchodzenie po schodach bez zatrzymywania się						
Bieg/pośpiech (np. w celu złapania autobusu)						

2. W porównaniu z ostatnimi 2 tygodniami, czy Twoje objawy niewydolności serca (duszność, zmęczenie lub obrzęk kostek) uległy zmianie?

Znacznie się pogorszyły	Nieznacznie się pogorszyły	Nie uległy zmianie	Nieznacznie się poprawiły	Znacznie się poprawiły	Brak objawów w ciągu ostatnich 2 tyg.

3. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często wystąpił poranny obrzęk stóp, kostek lub nóg?

Codziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Nie wystąpiły w ciągu ostatnich 2 tyg.

4. W ciągu ostatnich 2 tygodni, w jakim stopniu obrzęk stóp, kostek lub nóg był dla Ciebie uciążliwy?

Skrajnie uciążliwy	Znacznie uciążliwy	Umiarkowanie uciążliwy	Nieznacznie uciążliwy	Nie był uciążliwy	Obrzęk nie wystąpił w ciągu ostatnich 2 tyg.

5. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często zmęczenie nie pozwalało Ci na wykonanie zamierzonych czynności?

Cały czas	Kilka razy dziennie	Przynajmniej raz dziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Zmęczenie nie wystąpiło w ciągu ostatnich 2 tyg.

6. W ciągu ostatnich 2 tygodni, w jakim stopniu zmęczenie było dla Ciebie uciążliwe?

Skrajnie uciążliwe	Znacznie uciążliwe	Umiarkowanie uciążliwe	Nieznacznie uciążliwe	Nie był uciążliwe	Zmęczenie nie wystąpiło w ciągu ostatnich 2 tyg.

7. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często duszność nie pozwalała Ci na wykonanie zamierzonych czynności?

Cały czas	Kilka razy dziennie	Przynajmniej raz dziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.

8. W ciągu ostatnich 2 tygodni, w jakim stopniu duszność była dla Ciebie uciążliwa?

Skrajnie uciążliwa	Znacznie uciążliwa	Umiarkowanie uciążliwa	Nieznacznie uciążliwa	Nie był uciążliwa	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.

9. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często duszność zmuszała Cię do spania w pozycji siedzącej lub na co najmniej trzech poduszkach?

Codziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.

10. Objawy niewydolności serca mogą pogorszyć się z wielu przyczyn. Czy masz pewność, że wiesz jak postępować lub z kim się kontaktować w takim przypadku?

Nie mam pewności	Jestem niezbyt pewny(a)	Jestem raczej pewny(a)	Jestem prawie całkowicie pewny(a)	Jestem całkowicie pewny(a)

11. Czy masz świadomość tego co możesz robić aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia objawów niewydolności serca? (np. kontrolowanie wagi, ograniczenie soli w diecie, itd.)

Nie mam świadomości	Jestem niezbyt świadomy(a)	Jestem raczej świadomy(a)	Jestem prawie całkowicie świadomy(a)	Jestem całkowicie świadomy(a)

12. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak bardzo niewydolność serca ograniczyła Twoją radość z życia?

Skrajne ograniczenie	Znaczne ograniczenie	Umiarkowane ograniczenie	Nieznaczne ograniczenie	Brak ograniczenia

13. Gdybyś musiał/a spędzić resztę życia z niewydolnością serca w obecnym stadium choroby, w jakim stopniu odczuwałbyś/odczuwałabyś satysfakcję z życia?

Brak satysfakcji	Przeważnie brak satysfakcji	Umiarkowana satysfakcja	Znaczna satysfakcja	Całkowita satysfakcja

14. W ciągu ostatnich dwóch tygodni, jak często czułeś/czułaś zniechęcenie lub przygnębienie z powodu niewydolności serca?

Cały czas	Przez większość czasu	Co jakiś czas	Rzadko	Nigdy

15. Wskaż, w jakim stopniu niewydolność serca ograniczyła Twoje funkcjonowanie w poniższych obszarach w ciągu ostatnich 2 tygodni:

Obszar	**Skrajnie ograniczone**	**Znacznie ograniczone**	**Umiarkowanie ograniczone**	**Nieznacznie ograniczone**	**Brak ograniczeń**	**Ograniczone z innych przyczyn / czynność nie jest wykonywana**
Hobby, zajęcia rekreacyjne						
Praca lub obowiązki domowe						
Wizyty u przyjaciół/rodziny poza domem						
Intymne relacje z partnerem						

25Aneks 11. Badanie Lockwood 2020

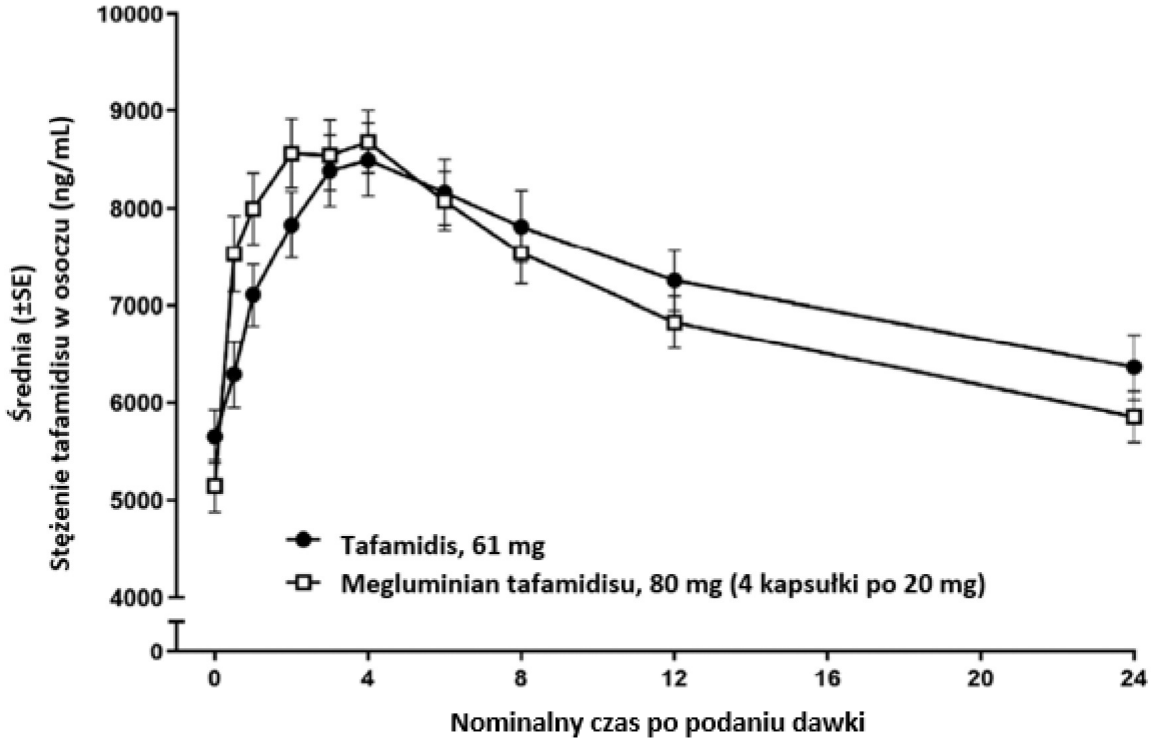
W jednoośrodkowym, otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym i krzyżowym badaniu I fazy — Lockwood 2020 dokonano porównania biorównoważności w zakresie szybkości i zakresu wchłaniania kapsułek zawierających tafamidis w dawce 61 mg (preparat badany), z szybkością i zakresem wchłaniania kapsułek zawierających megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) (preparat referencyjny), aby ocenić ich względną dostępność biologiczną.

Do badania kwalifikowano zdrowych, niepalących ochotników obu płci, w wieku między 18 a 55 rokiem życia, o całkowitej masie ciała >50 kg i wskaźniku masy ciała (BMI) od 17,5 do 30,5 kg/m^2. Kwalifikacja do badania opierała się również na wynikach wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, parametrów życiowych, badań laboratoryjnych i EKG. Jeśli ochotnicy byli płodni, mężczyźni kwalifikowali się wyłącznie, jeśli wyrażali zgodę oraz mogli stosować skuteczną antykoncepcję. Kobiety kwalifikowały się tylko jeżeli wtedy, gdy udowodniono u nich brak możliwości zajścia w ciążę. Do udziału w badaniu nie kwalifikowały się osoby, które w ciągu 30 dni przyjmowały badany lek, w ciągu 28 dni suplement ziołowy lub hormonalną terapię zastępczą, a także leki wydawane na receptę lub bez recepty lub suplement diety w ciągu 7 dni od otrzymania pierwszej dawki badanego leku.

Ostatecznie, po kwalifikacji do badania 30 zdrowych uczestników, dokonano randomizacji. 15 badanych stosowało każdą z 2 sekwencji leczenia, tj. rozpoczynając od kapsułek tafamidisu w dawce 61 mg, a następnie przechodząc na kapsułki megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) lub rozpoczynając od przyjmowania kapsułek megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg), a następnie przechodząc na kapsułki tafamidisu w dawce 61 mg. Uczestnicy przyjmowali każdy schemat przez 7 dni, po których dokonywano badania uczestników. Każdy okres leczenia był oddzielony 16-dniowym okresem wypłukiwania.

Do badania włączono 30 mężczyzn, w średnim wieku 39 lat, o masie ciała 79 kg i BMI równym 25,2 kg/m^2, w większości rasy białej (26 [87%]). Profile średniego stężenia w czasie dla tafamidisu w dawce 61 mg i megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) były bardzo podobne (por. Rys. 7).

Rys. 7. Profile stężenia tafamidisu i megluminianu tafamidisu w osoczu w 7. dniu badania.



Źródło: opracowane na podstawie Lockwood 2020.

Mediana czasu koniecznego do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (Tmax) wynosiła 4 i 2 godziny, odpowiednio dla tafamidisu w dawce 61 mg i megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg). Średnie geometryczne wartości dla pola powierzchni pod profilem stężenia w czasie w przedziale dawkowania (AUCtau) wynosiły odpowiednio 170 000 ng–h/mL i 166 200 ng–h/mL, zaś wartości maksymalnego obserwowanego stężenia (Cmax) wynosiły 8553 ng/mL i 9087 ng/mL. Współczynniki skorygowanej średniej geometrycznej (90%CI) dla badanych preparatów wynosiły 102,3 (98,0-106,8) dla AUCtau i 94,1 (89,1-99,4) dla Cmax. Ponieważ uzyskane wartości 90%CI mieściły się w zakresie od 80% do 125%, preparat badany spełniał wstępnie określone kryteria biorównoważności w stosunku do preparatu referencyjnego. Parametry dotyczące profilu farmakokinetycznego w stanie równowagi podsumowano w Tab. 45.

Tab. 45. Podsumowanie wartości parametrów profilu farmakokinetycznego tafamidisu w osoczu z podziałem na grupy leczenia

Parametr	Miara	Tafamidis, 61mg (n=30)	Megluminian tafamidisu, 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) (n=30)
AUCtau, ng·h/mL	Średnia (SD)	174 400 (42 139)	169 600 (35 637)
	Mediana (zakres)	166 000	171 000

Parametr	Miara	Tafamidis, 61mg (n=30)	Megluminian tafamidisu, 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) (n=30)
		(112 000-285 000)	(125 000-258 000)
	Średnia geometryczna (%CV)	170 000 (23)	166 200 (20)
	Współczynnik skorygowanej średniej geometrycznej (90%CI)	102,3 (98,0-106,8)	
Cmax, ng/mL	Średnia (SD)	8778 (2089)	9241 (1796)
	Mediana (zakres)	8100 (5250-13 700)	8950 (6580-14 600)
	Średnia geometryczna (%CV)	8553 (23)	9087 (18)
	Współczynnik skorygowanej średniej geometrycznej (90%CI)	94,1 (89,1-99,4)	
Tmax, godziny	Mediana (zakres)	4,0 (2,0-8,0)	2,0 (0,5-6,0)

%CV — procentowy współczynnik zmienności; AUCtau — pole powierzchni pod profilem stężenia w czasie w przedziale dawkowania; CI — przedział ufności; Cmax — maksymalne obserwowane stężenie; SD — odchylenie standardowe; Tmax — czasu konieczny do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu;

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna dla tafamidisu w dawce 61 mg i megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) (odpowiednio n = 10 [33%] i n = 12 [40%]). Ból głowy był najczęstszym zdarzeniem, zgłoszonym przez 5 uczestników po otrzymaniu któregokolwiek ze schematów tafamidisu. Żaden z uczestników nie zmarł w trakcie badania, nie wystąpiły u niego poważne działania niepożądane związane z leczeniem ani nie przerwano leczenia z powodu działań niepożądanych. Ponadto nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w klinicznych parametrach laboratoryjnych, parametrach życiowych, EKG lub badaniu fizykalnym w przypadku stosowania obu preparatów.

W badaniu Lockwood 2020 wykazano, że tafamidis w dawce 61 mg jest biorównoważny (w zakresie wskaźników AUCtau i Cmax), w stosunku do megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg). Wartość wyników badania wyraża fakt, iż jego projekt i metodologia, w tym kryteria stosowane do określenia biorównoważności preparatów są zgodne z wytycznymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków. Ponadto badanie odzwierciedla współpracę z grupą roboczą ds. doradztwa naukowego Europejskiej Agencji Leków.

Ponadto, ustalenie biorównoważności w oparciu o dane dotyczące preparatów w stanie równowagi zapewnia istotne klinicznie i pełniejsze porównanie ekspozycji pomiędzy badaną i referencyjną postacią produktu leczniczego, w porównaniu z danymi dotyczącymi pojedynczej dawki. Megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (4 kapsułki po 20 mg) w podaniu raz na dobę jest zatwierdzony w ponad 40 krajach na całym świecie w leczeniu ATTR-PN u osób dorosłych we wczesnym stadium objawowej polineuropatii, w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Preparat w dawce 80 mg na dobę jest dopuszczony do stosowania w leczeniu ATTR-CM zarówno dziedzicznego, jak i dzikiego typu u dorosłych w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dostępność tafamidisu 61 mg w postaci pojedynczej dawki, która, jak wykazano

w niniejszym badaniu, jest biorównoważna z megluminianem tafamidisu (podawanym w postaci 4 kapsułek po 20 mg) stanowi wygodniejszą opcję dawkowania dla pacjentów z ATTR-CM.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. 12

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA). 16

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA). 37

Rys. 4. Wyniki ogólne i wyniki dla podgrup w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych metodą Finkelsteina-Schoenfelda. 48

Rys. 5. Model gamma dopasowany do danych na poziomie pacjenta dla liczby zgonów z dowolnej przyczyny. 57

Rys. 6. Porównanie liczby zgonów z dowolnej przyczyny skorygowanej o zmienne w ATTR-ACT i ATTR-ACT w połączeniu z wynikami LTE. 62

Rys. 7. Profile stężenia tafamidisu i megluminianu tafamidisu w osoczu w 7. dniu badania. 115

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 10
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. 17
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2. 19
Tab. 4. Wyniki badania ATTR-ACT z publikacji Gutiérrez 2019. 22
Tab. 5. Wyniki z raportu CADTH 2020 — zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacja związana z chorobą. 27
Tab. 6. Wyniki z raportu CADTH 2020 — zmiana klasy NYHA. 27
Tab. 7. Wyniki z raportu CADTH 2020 — bezpieczeństwo; zdarzenia niepożądane. 28
Tab. 8. Wyniki z raportu CADTH 2020 — kwestionariusz KCCQ-OS. 29
Tab. 9. Wyniki z raportu CADTH 2020 — HRQoL. 30
Tab. 10. Wyniki z raportu CADTH 2020 — test 6-minutowego marszu. 30
Tab. 11. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 24.03.2021 r. 38
Tab. 12. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 24.03.2021 r. 39
Tab. 13. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy. 40
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji. 41
Tab. 15. Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. 45
Tab. 16. Zgon z dowolnej przyczyny. 45
Tab. 17. Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. 46
Tab. 18. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT. 46
Tab. 19. Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS. 47
Tab. 20. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT. 51
Tab. 21. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów stosujących 80 mg megluminianu tafamidisu*. 54
Tab. 22. Charakterystyka wejściowa pacjentów z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR. 58
Tab. 23. Wyniki z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR. 59
Tab. 24. Wyniki z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR — cdn. 60
Tab. 25. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo. 64
Tab. 26. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo 65

Tab. 27. Wyniki z badania Falk 2011. 71
Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 24.03.2021 r. 74
Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania 24.03.2021 r. 75
Tab. 30. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2021 r. 75
Tab. 31. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. 77
Tab. 32. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania. 77
Tab. 33. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych. 81
Tab. 34. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych. 82
Tab. 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT. 86
Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT. 98
Tab. 37. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT. 101
Tab. 38. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ATTR-ACT. 103
Tab. 39. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ATTR-ACT. . 104
Tab. 40. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne). 105
Tab. 41. Randomizacja i zaślepienie badania ATTR-ACT. 105
Tab. 42. Hipoteza zerowa i typ analizy badania ATTR-ACT. 106
Tab. 43. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT. 107
Tab. 44. Algorytm punktacji metodą Finkelsteina-Schoenfelda w badaniu ATTR-ACT. 108
Tab. 45. Podsumowanie wartości parametrów profilu farmakokinetycznego tafamidisu w osoczu z podziałem na grupy leczenia 115

Bibliografia

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)

APD Vyndaqel® [redacted]. Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, 2021

AWA Entresto 2016 AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacja leku Entresto (sakubitryl/walsartan) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/175/AWA/AWA_OT_4350_17_%20Entresto_AWA_1.0_BIP.pdf; ostatni dostęp: 2021.04.07

Bezard 2020 Bézard M, Kharoubi M, Galat A, Poullot E, Guendouz S, Fanen P, Funalot B. Natural history and impact of treatment with Tafamidis on major cardiovascular outcome-free survival time in a cohort of patients with transthyretin amyloidosis. Eur J Heart Fail. 2020 Oct 23 .

Canepa 2019 Canepa M, Tini G, Musumeci B, Cappelli F, Milandri A, Mussinelli R, Autore C, Perfetto F, Rapezzi C, Perlini S, Real-world versus trial patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1479-1481.

Cochrane Collaboration Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systemativ Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. http://handbook.cochrane.org/, ostatni dostęp: 06.04.2021r.

Damy 2020a Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge D, Merlini G, Gundap-aneni B, Patterson T, Riley S, Schwartz J, Sultan M, Witteles R. Efficacy and safety of Tafamidis doses in the Tafamidis in Trans-thyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2020 Oct 18.

DrugLib DrugLib. http://www.druglib.com/, ostatni dostęp: 31.03.2021 r.

EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. http://www.adrreports.eu/pl/index.html, ostatni dostęp: 31.03.2021 r

Falk 2011 Falk R, Maurer M, Fedson S, Judge D, Zeldenrust S,I in,Tafamidis Stabilizes Transthyretin and Improves Clinical Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, Journal of Cardiac Failure Vol. 17 No. 8S August 20.

Gertz 2020 Gertz M, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020 Jul 7;324:79-89.

Green 2000 Green CP., Porter CB., Bresnahan DR., Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5):1245-55.

Gutiérrez 2019 Gutiérrez H, Pelayo-Negro A, Gómez D, Martín M, Valero Domínguez M. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2020 Jul;27:194-201.

Hara 2021 Hara H, Klaveren D, Kogame N, Chichareon P, Modolo R, Tomaniak M. Statistical methods for composite endpoints. EuroIntervention 2021;16:e1484-e1495.

Lamb 2021 Lamb Y. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs. 2021 Jan;21:113-121.

Li 2020 Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomy-opathy Clinical Trial. Cardiol Ther. 2020 Dec;9:535-540.

Marques 2020 Marques N, Azevedo O, Almeida A, Bento D, Cruz I, Correia E, Lourenço C, Lopes L. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. J Am Heart Assoc. 2020 Oct 20;9(19):e016614.

Maurer 2015 Maurer M, Grogan D, Judge D, Mundayat R, Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes, Circ Heart Fail May 2015.

Maurer 2017 Maurer M, Elliott P, Merlini G, Shah S, I in. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial, Circ Heart Fail. 2017;10:e003815.

Maurer 2018 Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B, Elliott P, Merlini G, Waddington-Cruz M, I in, Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.

MedWatch Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program, ostatni dostęp: 31.03.2021 r

Park 2019 Park J, Egolum U, Parker S, Andrews E, Ombengi D, Ling H, Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Ann Pharmacother. 2019 Nov 18;54(5):470-477.

Pocock 2012 Pocock S, Ariti A, Collier T, Wang D, The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities, European Heart Journal, Volume 33, Issue 2, January 2012, Pages 176–182

Rapezzi 2021a Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomy-opathy Clinical Trial. Cardiol Ther. 2020 Dec;9:535-540.

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Uppsala Monitoring Centre World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/, ostatni dostęp: 31.03.2021 r

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczeństwa-0, ostatni dostęp: 31.03.2021 r

Vyndaqel ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (tafamidis meglumine). Approval: 2020