

# Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto: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.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel opracowania .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji.....</b>	<b>14</b>
2.1 Metodyka .....	14
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	14
2.1.2 Selekcja informacji.....	14
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	16
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	17
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	17
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	17
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji .....	18
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji .....	18
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	20
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	24
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych .....	27
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych .....	47
<b>3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji.....</b>	<b>48</b>
3.1 Metodyka .....	48
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	48
3.1.2 Selekcja informacji.....	49
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	49
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	50
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych.....	51
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	51
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji .....	52
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji .....	52
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	54
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań .....	56
3.2.4 Ocena jakości informacji .....	59
3.2.5 Ocena wiarygodności badań .....	59
<b>4 Analiza heterogeniczności badań .....</b>	<b>61</b>
<b>5 Strategia analizy danych.....</b>	<b>62</b>
<b>6 Analiza skuteczności eksperymentalnej .....</b>	<b>63</b>
6.1 Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych .....	63

6.1.1	Zgon z dowolnej przyczyny.....	64
6.1.2	Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	64
6.2	Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT .....	65
6.3	Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS.....	65
6.4	Wyniki w subpopulacjach .....	66
<b>7</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>68</b>
7.1	Wyniki Maurer 2018 .....	68
7.2	Wyniki dostępne na stronie <i>clinicaltrials.gov</i> .....	72
<b>8</b>	<b>Analiza skuteczności praktycznej.....</b>	<b>75</b>
8.1	Ghoneem 2023 .....	75
8.1.1	Wyniki .....	75
8.2	Takashio 2023.....	77
8.2.1	Zdarzenia niepożądane i wyniki kliniczne.....	78
<b>9</b>	<b>Analiza wyników post-hoc.....</b>	<b>81</b>
9.1	Elliott 2023 .....	81
9.2	Garcia-Pavia 2024 .....	83
9.3	Li 2020 .....	84
9.4	Li 2022 .....	86
9.5	Miller 2021.....	88
9.6	Rozenbaum 2022 .....	91
9.7	Rozenbaum 2022a .....	94
9.8	Rapezzi 2021a .....	95
9.9	Sperry 2023.....	98
9.10	Vong 2021.....	100
<b>10</b>	<b>Analiza wyników fazy przedłużonej .....</b>	<b>102</b>
10.1	Damy 2020a .....	102
10.2	Elliott 2022.....	105
<b>11</b>	<b>Podsumowanie wyników .....</b>	<b>113</b>
11.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	113
11.2	Analiza bezpieczeństwa .....	113
<b>12</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>115</b>
<b>13</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>117</b>
13.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	117
<b>14</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>125</b>
<b>15</b>	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>126</b>
<b>16</b>	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>129</b>
16.1	Opracowania wtórne.....	129
16.2	Badania pierwotne .....	130
<b>17</b>	<b>Aneks 3. Prace wykluczone .....</b>	<b>134</b>
17.1	Opracowania wtórne.....	134

17.2	Badania pierwotne .....	136
18	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych .....	146
19	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa .....	147
20	Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane....	149
21	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 .....	151
22	Aneks 8. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji .....	158
22.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	158
22.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	161
22.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	170
22.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	171
22.5	Opis punktów końcowych .....	173
22.6	Randomizacja i zaślepienie .....	174
22.7	Hipoteza zerowa i typ analizy .....	174
22.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi .....	176
23	Aneks 9. Algorytm punktacji metodą Finkelsteina-Schoenfelda .....	178
24	Aneks 10. Kwestionariusz KCCQ .....	180
25	Aneks 11. Badanie Lockwood 2020 .....	184
	Spis rysunków.....	188
	Spis tabel .....	189
	Bibliografia .....	193

## Wykaz skrótów i akronimów

6-MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk test</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATTR	amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>transthyretin-related amyloidosis</i> )
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. <i>Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy</i> )
ATTRm	Amyloidoza transtyretynowa dziedziczna (ang. <i>hereditary transthyretin-related amyloidosis</i> )
ATTRwt	Amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. <i>wild-type transthyretin-related amyloidosis</i> )
BNP	peptyd natriuretyczny typu B
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMR	rezonans magnetyczny serca (ang. <i>cardiovascular magnetic resonance</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECV	kardiowersja elektryczna
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
hs-cTnT	wysokoczula troponina sercowa T (ang. <i>high-sensitive cardiac troponin T</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
IVSd	wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (ang. <i>intraventricular septum diastolic diameter</i> )
KCCQ-OS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score</i>
LS	odkształcenie podłużne (ang. <i>longitudinal strain</i> )
LVDd	rozkurczowy wymiar lewej komory (ang. <i>left ventricular diastolic diameter</i> );
LVDs	rozkurczowy wymiar lewej komory (ang. <i>left ventricular systolic diameter</i> );
LVEF	frakcja wyrzutowa (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> );
LV-GLS	odkształcenie podłużne mięśnia lewej komory (ang. <i>left ventricular global longitudinal strain</i> );
LVPwd	grubość ściany tylnej lewej komory (ang. <i>left ventricle posterior wall thickness</i> )
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. <i>modified body-mass index</i> )
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
MRA	antagonisty receptora aldosteronowego (ang. <i>aldosterone receptor antagonists</i> );
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. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B (ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> )

NYHA	skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca ( <i>New York Heart Association</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowieź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i> )
PSM	<i>Propensity score-matching</i>
RAS-I	inhibitory układu renina-angiotensyna (ang. <i>renin-angiotensin system inhibitor</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> )
TESPO	Program Wzmoczonego Nadzoru nad Przebiegiem Ciąży i Rozwojem Noworodka (ang. <i>Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes</i> ).
THAOS	<i>Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey</i>
TTR	transtyretyna (ang. <i>transthyretin</i> )
WR	współczynnik „wygranych” (ang. <i>win ratio</i> )

# 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 23 stycznia 2024 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 związanej dawki megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) z placebo. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla związanej 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](http://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 osiem przeglądów systematycznych [Park 2019, Gutiérrez 2019, Marques 2020, Gertz 2020, Lamb 2021, Singh 2021, Wang 2023 i Campbell 2023] oraz trzy raporty HTA [CADTH 2020, IQWiG 2021 i SMC 2021], w których odnaleziono porównanie megluminianu tafamidisu z placebo.

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), dziesięć opracowań post-hoc (w dziesięciu publikacjach) oraz jedno badanie długoterminowe LTE (w ośmiu publikacjach) odnoszące się do wyników ATTR-ACT.

Odnaleziono dwa badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania tafamidisu w leczeniu ATTR-CM – Takashio 2023 oraz Ghoneem 2023.

## 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 dziesięć badań post-hoc – Elliott 2023, Garcia-Pavia 2024, Li 2020, Li 2022, Miller 2021, Rozenbaum 2022, Rozenbaum 2022a, Rapezzi 2021a, Sperry 2023 i Vong 2021. W analizie Elliott 2023 oceniano długoterminowe przeżycie u pacjentów z objawami klasy III według New York Heart Association (NYHA) w długoterminowym badaniu LTE będącym fazą przedłużoną badania ATTR-ACT. Analiza wykazała, że śmiertelność z dowolnej przyczyny była niższa wśród pacjentów z objawami klasy III NYHA, którzy otrzymywali megluminian tafamidisu bądź tafamidis nieprzerwanie w badaniu ATTR-ACT i LTE w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo w badaniu ATTR-ACT i tafamidis w badaniu LTE.

W analizie Garcia-Pavia 2024 zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności megluminianu tafamidisu u pacjentów w wieku 80 lat i starszych, którzy wzięli udział w badaniu ATTR-ACT oraz w fazie przedłużonej – LTE. Wyniki analizy wskazują na skuteczność tafamidisu w leczeniu ATTR-CM, zarówno u pacjentów w wieku poniżej 80 lat, jak i u osób w wieku 80 lat i starszych.

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.

W badaniu Li 2022 zaprezentowano analizę post hoc dotyczącą pacjentów z badania ATTR-ACT, u których na początku badania stwierdzono chorobę klasy III NYHA. Wyniki analizy post hoc wskazują, że w badaniu ATTR-ACT prawdopodobnie niedoszacowano wpływu megluminianu tafamidisu na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia, ze względu na błąd wynikający z większej śmiertelności w grupie placebo.

Badanie Miller 2021 miało na celu ocenę przyczyn zgonów i hospitalizacji związanych z CV w badaniu ATTR-ACT, aby uzyskać dodatkowe informacje o progresji ATTR-CM i skuteczności megluminianu tafamidisu w leczeniu tej choroby. Analiza wykazała, że wszystkie predefiniowane przyczyny zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych były rzadsze w przypadku terapii megluminianem tafamidisu niż w przypadku placebo.

Analiza Rozenbaum 2022 miała na celu oszacowanie wpływu terapii megluminianem tafamidisu na przeżycie i lata życia skorygowane o jakość (QALY). Analiza wykazała, że przewidywany średni czas przeżycia pacjentów z ATTR-CM leczonych megluminianem tafamidisu oszacowano jako dłuższy [6,73 lat, 95% CI=(4,21; 8,34)] w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC [2,85 lat, 95% CI=(2,5; 3,34)].

Badanie Rozenbaum 2022a miało na celu lepsze zrozumienie wpływu megluminianu tafamidisu na zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ATTR-CM. W całej badanej populacji badania ATTR-ACT u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu odnotowano istotnie mniej hospitalizacji z powodu CV w ciągu roku niż u pacjentów otrzymujących

placebo. Względna redukcja ryzyka wyniosła 0,68 (0,4750 vs. 0,7025,  $p < 0,0001$ ). Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących megluminian tafa-midisu średnia długość hospitalizacji z powodu CV była krótsza niż w grupie placebo (8,6250 vs. 9,5625 dni). Podsumowując, terapia megluminianem tafamidisu zapobiegła 2,62 dniom hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia przypadającym rocznie na jednego pacjenta.

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.

Autorzy publikacji Sperry 2023 przeprowadzili analizę post hoc randomizowanego badania klinicznego ATTR-ACT. Przeanalizowano dane pacjentów według klasy New York Heart Association dotyczące objawów niewydolności serca na początku leczenia, aby ocenić ko-rzyści dla stanu zdrowia wynikające ze stosowania tafamidisu w porównaniu z placebo. Pacjenci przyjmujący megluminian tafamidisu przez cały okres badania mieli większe szanse na przeżycie przy stabilnym lub lepszym stanie zdrowia (37% w porównaniu z 15% po 30 miesiącach) w porównaniu z placebo, niezależnie od klasy NYHA.

Z kolei celem publikacji Vong 2021 była analiza danych z badania ATTR-ACT i zbadanie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu lub placebo przy zastosowaniu podejścia modelowego oraz ocena wpływu czynników predykcyjnych/prognostycznych na zależności dawka-reakcja i ekspozycja-reakcja. Skumulowane ryzyko zgonu było o 42,1% [95% CI=(24,2; 58,0)] mniejsze w grupie megluminianu tafamidisu niż w grupie placebo, niezależnie od klasy NYHA; istotnymi predyktorami zmniejszonego ryzyka były genotyp (typ dziki), większa odległość w 6-minutowym teście marszu (6MWT), wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oraz niższy poziom azotu mocznikowego (BUN) i niższe stężenia peptydów natriuretycznych typu B we krwi.

## **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.

W analizie Elliott 2022 oceniano wyniki w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy przyjmowali megluminian tafamidisu w dawce 80 mg w badaniu ATTR-ACT, a następnie kontynuowali leczenie w ramach badania LTE, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu ATTR-ACT przechodzącymi na terapię megluminianem tafamidisu w LTE.

Autorzy badania Elliott 2022 zaznaczają, że u pacjentów początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo w badaniu ATTR-ACT odnotowano gorsze wyniki w zakresie przeżywalności w badaniu LTE niż u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu od początku badania ATTR-ACT, co podkreśla znaczenie wczesnej diagnozy i leczenia. Niemniej jednak przeżycie wydaje się poprawiać u pacjentów po przejściu na leczenie tafamidisem, co sugeruje, że rozpoczęcie leczenia tafamidisem u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą może nadal zapewniać korzyści w zakresie przeżycia.

## Wyniki – analiza skuteczności praktycznej

Odnaleziono dwa badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania tafamidisu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM.

Publikacja Takashio 2023 dotyczyła jednoośrodkowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego z udziałem pacjentów, u których w instytucie w Kumamoto zdiagnozowano ATTRwt-CM w okresie od stycznia 2002 r. do września 2022 r. oraz pacjentów z ATTRwt-CM skierowanych z innych szpitali w celu ewentualnego leczenia tafamidisem. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Takashio 2023 był zgon z dowolnej przyczyny, a drugorzędowym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

W grupie leczonej, której mediana okresu obserwacji wynosiła 21 (zakres 0-90) miesięcy, 10 (8%) pacjentów zmarło, a 21 (17%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. W grupie pacjentów nieleczonych tafamidisem podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 27 (zakres 2-146) miesięcy, 40 pacjentów (73%) zmarło, a 37 (67%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Dodatkowo skonstruowano kohortę, dla której przeprowadzono analizę PSM (ang. *Propensity score-matching*). Kohorta składała się z 66 pacjentów z ATTRwt-CM i, tak jak cała populacja pacjentów w badaniu, została podzielona na dwie grupy: grupę leczoną tafamidisem i grupę nieleczoną tafamidisem. Według analizy z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa śmiertelność z dowolnej przyczyny była znacząco niższa w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieotrzymującej tafamidisu [współczynnik ryzyka HR = 0,37; 95% CI = (0,15; 0,92); p = 0,03]. Z analizy IPTW (odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia, ang. *inverse probability of treatment weighting*), wynika, że leczenie tafamidisem zmniejszało śmiertelność z dowolnej przyczyny (HR, 0,31; 95% CI = (0,10; 0,93); p = 0,04) u pacjentów z ATTRwt-CM. Według analizy z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca był niższy w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieotrzymującej leczenia tafamidisem (HR = 0,48; 95% CI = (0,22; 1,01) p = 0,054).

Wyniki kliniczne pacjentów z ATTRwt-CM leczonych tafamidisem były korzystne w porównaniu z wynikami pacjentów nieprzyjmujących tafamidisu (zarówno w całej kohorcie, jak i w kohortach, dla których przeprowadzono analizę PSM).

Celem badania Ghoneem 2023 było wykorzystanie wieloośrodkowej bazy danych powiązanej z Elektroniczną Dokumentacją Medyczną w celu zbadania wyników pacjentów z ATTR-CM leczonych tafamidisem w warunkach rzeczywistych. Autorzy przeprowadzili retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem danych z globalnej bazy Tri-NetX. Pacjenci w wieku > 18 lat z amyloidozą TTR typu dzikiego identyfikowani byli za pomocą kodów ICD-10. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz zaostrzenia niewydolności serca stanowiące zastępczy punkt końcowy dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hospitalizację z dowolnej przyczyny, migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz komorowe zaburzenia rytmu serca.

W 12-miesięcznym okresie obserwacji 38 (9%) pacjentów przyjmujących tafamidis do-świadczyło HFE w porównaniu z 58 (13,8%) pacjentami nieprzyjmującymi tafamidisu (OR = 0,62; 95% CI = (0,40; 0,95), p = 0,030). U pacjentów leczonych tafamidisem śmiertelność była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie stosowano tafamidisu (10,7% vs 16,4%; OR = 0,61; 95% CI = (0,40; 0,91), p = 0,016). U pacjentów przyjmujących tafamidis występowało większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych zarówno w przypadku HFE (HR = 0,61; 95% CI = (0,40; 0,92), log-rank p = 0,018), jak i śmiertelności z dowolnej przyczyny (HR = 0,619; 95% CI = (0,425; 0,901), log-rank p = 0,011). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie hospitalizacji z dowolnej przyczyny (OR = 0,824, 95% CI = (0,613; 1,108); p = 0,20), komorowych zaburzeń rytmu (OR = 1,067, 95% CI = (0,709; 1,607); p = 0,745) i migotania/trzepotania przedsionków (OR = 0,889, 95% CI = (0,494; 1,600); p = 0,694) pomiędzy kohortami.

## 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 megluminiatem tafamidisu w dawce niższej niż zalecana było efektywne w zakresie stabilizacji TTR i było dobrze tolerowane przez pacjentów, jednocześnie nie wpłynęło znacząco na większość parametrów biochemicznych i echokardiograficznych. Wyniki badań dla megluminiatu 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 megluminiatem 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 obrazowania 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 megluminiatem 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 kardiologicznym 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 megluminiatem tafamidisu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi (N = 98) byli młodszy (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 megluminiatu 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 megluminiatem 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) z niewydolnością serca [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 dożywnym
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 23 stycznia 2024 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*),
- Zorginstituut 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

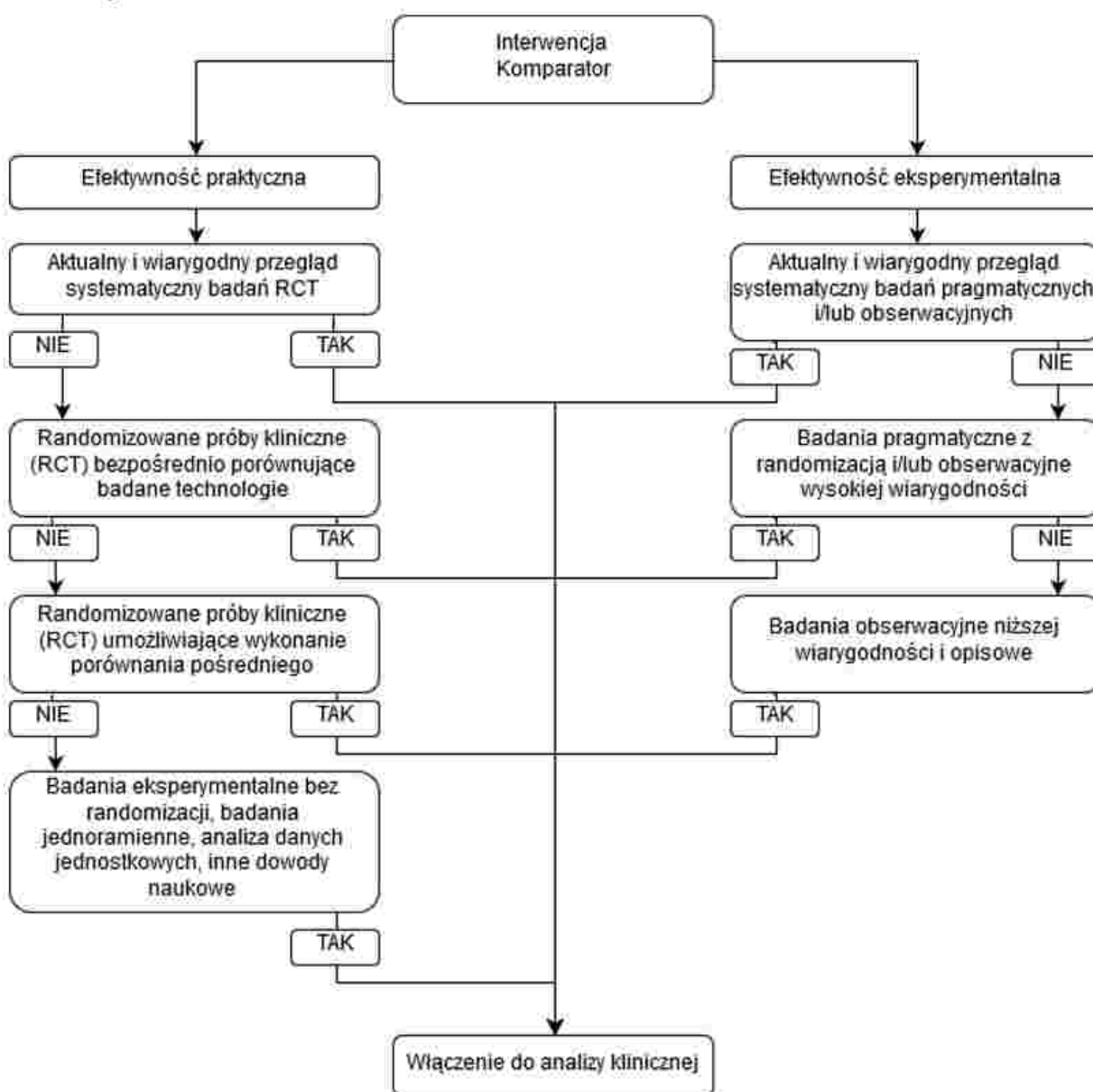
Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wy-

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 23 stycznia 2024 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 rozszerzenia 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](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu);

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli chorzy cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM, ang. *Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*)<sup>1</sup>;
- 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,

- 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:

- pogładowy 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 [REDAKTOR] [REDAKTOR] 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 [REDAKTOR]. Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza [REDAKTOR]. 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.

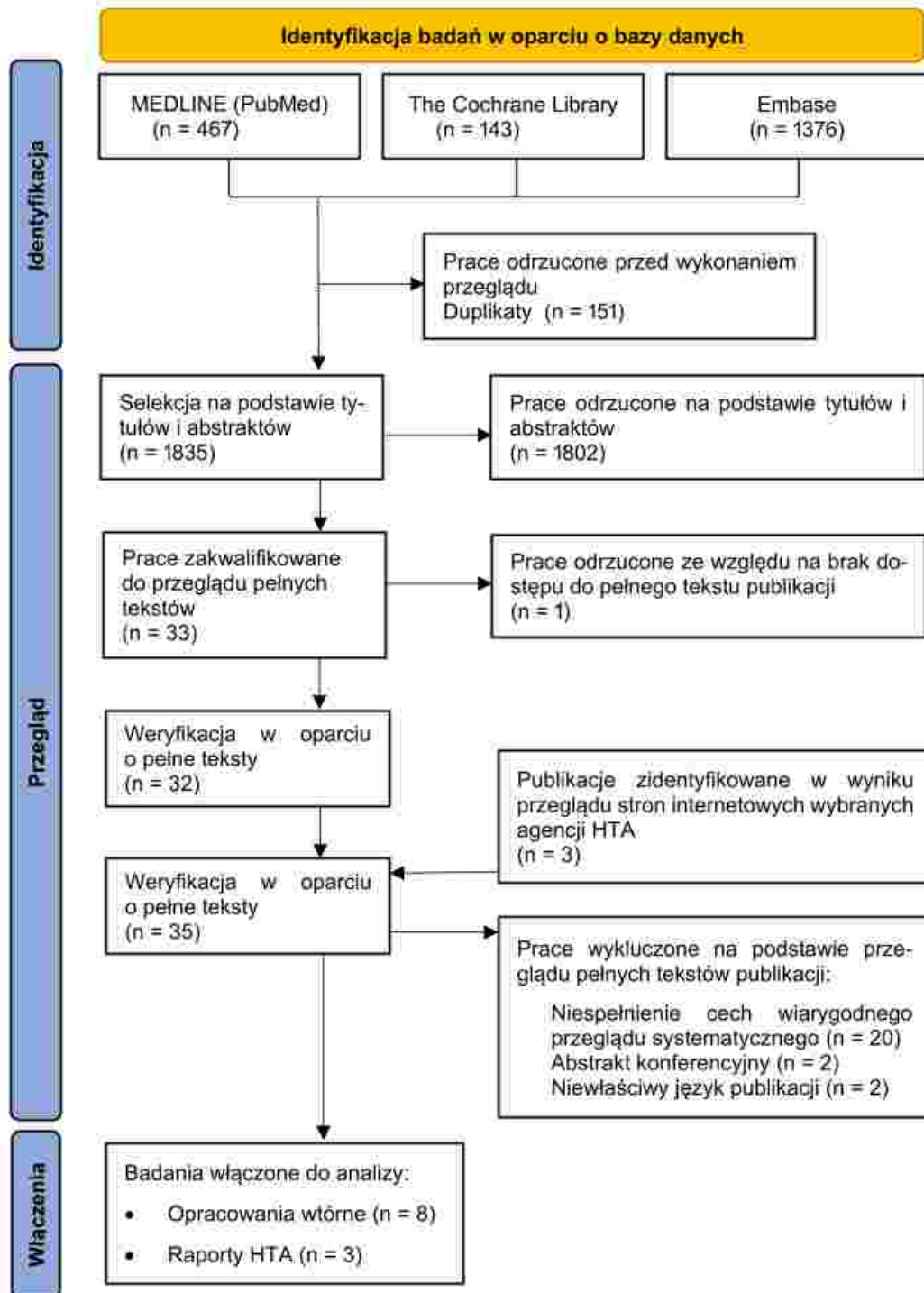
## 2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

### 2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla tafamidisu oceniono wstępnie 1835 abstraktów. Po selekcji pod kątem tytułów i abstraktów, zidentyfikowano 32 prace, 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 24 prace zostały wykluczone z analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo trzy raporty HTA spełniające kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie osiem przeglądów systematycznych [Park 2019, Gutiérrez 2019, Marques 2020, Gertz 2020, Lamb 2021, Singh 2021, Wang 2023 i Campbell 2023] oraz trzy raporty HTA [CADTH 2020, IQWiG 2021 i SMC 2021]. 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 – badania 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. 67). 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, Patirsiran, Doksy cyklina i kwas tauroursodeoksycholowy lub	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, jakość życia, arytmie, hospitalizacja,	analiza jakościowa

Opracowanie	Data odciążenia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
					kwa ursodeoksycholowy, ekstrakt z zielonej herbaty (3-galusan epigallokatechiny)		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
Singh 2021	bazy PubMed, Cochrane Library, PubMed Central i Google Scholar do maja 2021 r.	IB	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa tafamidisu w ATTR-CM, poprzez ocenę dostępnych badań klinicznych.	dorośli pacjenci z ATTR-CM dziedziczną lub typu dzikiego	megluminian tafamidisu	RCT, badania nie-RCT, jedno-ramienne	stabilizacja TTR, biomarkery sercowe, parametry EKG lub Holtera, parametry echokardiograficzne, testy czynnościowe, jakość życia, arytmie, hospitalizacja i zgon	analiza jakościowa

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

Opracowanie	Data odjęcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	

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	Singh 2021	Wang 2023	Campbell 2023
Pytanie 1	tak	nie	nie	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 2	nie	nie	nie	nie	nie	częściowo tak	tak	tak
Pytanie 3	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 6	nie	nie	nie	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 9a	nie	nie	nie	tak	nie	tak	tak	nie
Pytanie 9b	nie	nie	nie	tak	nie	tak	tak	nie
Pytanie 10	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 11a	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak
Pytanie 11b	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie
Pytanie 12	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie
Pytanie 13	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak	tak

Pytanie	Odpowiedź							
	Park 2019	Gertz 2020	Gutiérrez 2019	Marques 2020	Lamb 2021	Singh 2021	Wang 2023	Campbell 2023
Pytanie 14	nie	nie	tak	nie	nie	tak	tak	nie
Pytanie 15	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	nie
Pytanie 16	tak	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	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,  $\pm 9,24$ ,  $p < 0,001$ ) i wyniku kwestionariusza KCCQ-OS (13,65,  $\pm 2,13$ ,  $p < 0,001$ ), 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<sup>2</sup>, pozostałe zaś diflunisalu, patisiranu 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.

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 wy-

---

<sup>2</sup> 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.

stępujących 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) <sup>^</sup>
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-sychołowy 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-CM i 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<sup>3</sup> 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<sup>4</sup>. 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 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

---

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Żadne z badań nie-RCT nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy z uwagi na dobór populacji i dawkowania.

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<sup>5</sup> 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 dysfunkcja narządów, może zapewnić poprawę jakości życia pacjenta poprzez stosowanie właściwego leczenia, jakim jest megluminian tafamidisu.

---

<sup>5</sup> 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.



#### 2.2.4.1.5 Lamb 2021

Celem publikacji był przegląd literatury dotyczącej stosowania tafamidisu<sup>6</sup> 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 ( $p = 0,003$ ), jak i 20 mg megluminianu tafamidisu ( $p = 0,005$ ) w porównaniu z placebo. Liczba

---

<sup>6</sup> 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.

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 dzielnego 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, osiągnęli 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]).

#### **2.2.4.1.6 Singh 2021**

Celem publikacji Singh 2021 było zbadanie skuteczności tafamidisu w spowalnianiu postępu kardiomiopatii, a dodatkowo ocena jego profilu bezpieczeństwa, wpływu na parametry kardiologiczne i ogólną poprawę stanu pacjentów. W tym celu przeprowadzono ocenę dostępnych badań klinicznych.

Przeprowadzono przegląd w bazach PubMed, Cochrane Library, PubMed Central i Google Scholar pod kątem artykułów opublikowanych do maja 2021 r. Odnaleziono 6 publikacji, z których 1 stanowiło badanie RCT. Pozostałe 5 publikacji, w których oceniano skuteczność tafamidisu stanowiły badania nie-RCT<sup>7</sup>. Były to trzy badania jednoramienne oraz dwa badania obserwacyjne. 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 odnalezionym badaniu RCT III fazy – ATTR-ACT, w którym wzięło udział 441 pacjentów z ATTR-CM dziedziczną i typu dzikiego stosowanie megluminianu tafamidisu<sup>8</sup> było związane z mniejszą liczną zgonów z dowolnej przyczyny niż w przypadku stosowania placebo (odpowiednio 29,5% vs. 42,9%; HR=0,70, 95% CI=[0,51; 0,96]). Grupa pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu miała również niższy odsetek hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą stosującą placebo (HR = 0,68; 95% CI, 0,56 do 0,81). Dodatkowo megluminian tafamidisu zapobiegał dalszemu pogarszaniu wyników testu sześciominutowego marszu oraz spowalniał obniżanie się wyniku KCCQ-OS.

W podsumowaniu autorzy przeglądu wskazują, że na podstawie ogólnej analizy można stwierdzić z całą pewnością, iż megluminian tafamidisu jest bezpiecznym i skutecznym lekiem dla pacjentów z TTR-CM. Dodatkowo wyniki przyszłych RCT mogą dostarczyć solidnych dowodów na rolę megluminianu tafamidisu w zatrzymaniu postępu choroby serca w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.

#### 2.2.4.1.7 Wang 2023

Celem publikacji Wang 2023 była systematyczna ocena wpływu leczenia tafamidisem na klinicznie istotne wyniki u pacjentów z ATTR-CM.

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących badań oceniających skuteczność leczenia tafamidisem u pacjentów z ATTR-CM dokonano systematycznego wyszukiwania w bazach PubMed, Ovid Embase, Scopus, Cochrane Library i Web of Science. Wyszukiwanie obejmowało badania opublikowane od 1 stycznia 2000 r. do 1 czerwca 2023.

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań dotyczących leczenia tafamidisem pacjentów z ATTR-CM została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) i została wcześniej zarejestrowana w PROSPERO (CRD42022381985). W przypadku tego typu badania odstąpiono od uzyskania zgody etycznej i świadomej zgody uczestników. Kryteria włączenia były następujące:

---

<sup>7</sup> Żadne z badań nie-RCT nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy z uwagi na dobór populacji i dawkowania.

<sup>8</sup> W publikacji Singh 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 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.

- obserwacyjne badania kohortowe (zarówno retrospektywne, jak i prospektywne) lub randomizowane badania kontrolowane;
- badania kliniczne wczesnej fazy publikowane w recenzowanych czasopismach wraz z pełną analizą;
- badania oceniające wpływ tafamidisu na rokowanie u chorych na ATTR-CM;
- badania, w których średni czas bądź mediana czasu obserwacji przekraczała 6 miesięcy;
- opracowania opublikowane w języku angielskim.

Kryteria wykluczenia obejmowały artykuły redakcyjne, recenzje, komentarze, streszczenia konferencji i opisy przypadków.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania R w wersji 4.2.1 (Rstudio). Zmienne dychotomiczne przedstawiono jako liczby (proporcje), a zmienne ciągłe jako średnią  $\pm$  SD lub medianę (IQR). Obliczono współczynniki ryzyka (RR) z 95% przedziałami ufności (CI) dla wyników dychotomicznych zgodnie z modelem efektów losowych i przedstawiono średnie standardowe różnice (SMD) w celu porównania różnic zmiennych ciągłych przed i po leczeniu tafamidisem. Niejednorodność włączonych badań oceniano na podstawie testu Q-Cochrana i wartości  $I^2$  Higginsa. Wartości  $I^2$  wynoszące 25%, 50% i 75% wykazały odpowiednio łagodną, umiarkowaną i wysoką niejednorodność. W celu zbadania heterogeniczności przeprowadzono analizę podgrup. Przeprowadzono analizę wrażliwości i test Begg, który posłużył do sprawdzenia błędu publikacji. Wyniki uznawano za istotne, gdy  $P < 0,05$ .

Do metaanalizy włączono piętnaście artykułów dotyczących łącznie 2765 pacjentów. 1251 (45,2%) z 2765 pacjentów z ATTR-CM otrzymało leczenie tafamidisem. Średni ważony wiek pacjentów wynosił  $75,9 \pm 9,3$  lat, a 2316 (83,7%) pacjentów stanowili mężczyźni. Średni czas obserwacji wynosił  $18,7 \pm 17,1$  miesiąca. W dziewięciu badaniach 678 (28,0%) pacjentów zmarło lub otrzymało przeszczep serca. Ponadto w 4 badaniach łącznie 1060 pacjentów z ATTR typu dzikiego (wtATTR) i 78 pacjentów z dziedziczną ATTR (hATTR) włączono do analizy podgrup.

Pierwszorzędowy punkt końcowy analizy stanowił zgon z dowolnej przyczyny lub przeszczep serca. W celu oceny wpływu tafamidisu na pierwszorzędowy punkt końcowy, do analizy włączono dziewięć badań z udziałem łącznie 2418 pacjentów. Zgon z dowolnej przyczyny lub przeszczep serca miał miejsce u 194 (18,9%) z 1028 pacjentów otrzymujących leczenie tafamidisem, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych tafamidisem wystąpił u 484 (34,8%) z 1390 pacjentów. Leczenie tafamidisem było powiązane ze znacznie niższym RR (RR = 0,44; 95% CI = (0,31; 0,65);  $p < 0,01$ ) w porównaniu z brakiem leczenia tafamidisem, przy istotnej heterogeniczności ( $I^2 = 79\%$ ,  $p < 0,01$ ). W Analizie podgrup według typu ATTR nie zidentyfikowano istotnej statystycznie różnicy w wynikach dla tafamidisu pomiędzy podgrupami wtATTR i hATTR w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (RR = 0,44; 95% CI = (0,27; 0,73) w porównaniu z 0,21; 95% CI = (0,11; 0,40),  $p = 0,08$ ;  $I^2 = 68\%$ ).

Te same dziewięć badań wykorzystano do analizy wpływu tafamidisu na złożony punkt końcowy obejmujący śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, przeszczep serca, wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca, zaostrzenia niewydolności serca i hospitalizacje. W okresie obserwacji 354 (34,4%) z 1028 pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy w grupie leczonej tafamidisem, podczas gdy 640 (46,0%) z 1390 pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy w grupie pacjentów nieleczonych tafamidisem. Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie tafamidisem, byli powiązani ze znacząco niższym RR (RR = 0,57; 95% CI = (0,42; 0,77);  $p < 0,01$ ) w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tafamidisu, ze znaczącą heterogenicznością ( $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0,01$ ). Analiza podgrup według typu ATTR wykazała, że leczenie tafamidisem zmniejszało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, zarówno wtATTR, jak i hATTR (odpowiednio wtATTR: RR = 0,59; 95% CI = (0,36; 0,97),  $p = 0,04$ ; hATTR: 0,21; 95% CI = (0,11; 0,40),  $p < 0,01$ ).

Dodatkowo przeanalizowano dziewięć badań z udziałem łącznie 398 pacjentów w celu porównania różnic LVEF, IVS i GLS na echokardiogramach lub CMR po otrzymaniu tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM. Po leczeniu tafamidisem zaobserwowano istotne zmniejszenie LVEF [SMD, -0,17; 95% CI = (-0,31; -0,03);  $p = 0,02$ ]. Analiza podgrup według typów ATTR nie wykazała jednakże istotnego pogorszenia LVEF u pacjentów z wtATTR po leczeniu tafamidisem (SMD, -0,11; 95% CI = (-0,34; 0,12),  $p = 0,34$ ). Ponadto nie stwierdzono istotnej zmiany w IVS (cała grupa: SMD = 0,06, 95% CI = (-0,09; 0,21),  $p = 0,42$ ; wtATTR: SMD = -0,09; 95% CI = (-0,34; 0,16),  $p = 0,49$ , hATTR: SMD = 0,27, 95% CI = (-0,08; 0,63),  $p = 0,13$ ) i GLS (SMD = 0,12, 95% CI = (-0,03; 0,27),  $p = 0,11$ ), wtATTR: SMD = 0,23, 95% CI = (-0,14; 0,59),  $p = 0,23$ , hATTR: SMD = 0,05, 95% CI = (-0,31; 0,40),  $p = 0,8$ ) w całej grupie pacjentów z ATTR-CM ani w podgrupach z wtATTR bądź hATTR po leczeniu tafamidisem. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności zmian LVEF ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,57$ ), IVS ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,78$ ) i GLS ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,58$ ). Test Begg'a sugerował, że w obrębie włączonych badań nie występował istotny błąd publikacji ( $p = 0,83$  dla zmian LVEF;  $p = 0,62$  dla zmian IVS;  $p = 0,051$  dla zmian GLS).

#### 2.2.4.1.8 Campbell 2023

Opracowanie Campbell 2023 miało na celu porównanie badań oceniających rolę terapii celowanej u pacjentów z ATTR-CM. W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii celowanych u pacjentów cierpiących na ATTR-CM przeprowadzono metaanalizę.

Metaanalizę przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA. Jakość metodologiczną badań oceniano za pomocą kryteriów Downsa i Blacka. Przeszukano bazy danych PubMed, Cochrane CENTRAL i Embase od ich powstania do 31 lipca 2019 r. Dokonano przeglądu list referencyjnych artykułów włączonych do analizy w celu zidentyfikowania dodatkowych badań. Nie uwzględniono terapii niebędących leczeniem celowanym (doksycyklina, ursodiol i ekstrakt z zielonej herbaty). Nie uwzględniono badań w językach innych niż angielski.

Badania kliniczne włączano do metaanalizy, jeśli spełnione były następujące kryteria:

- w badaniach raportowano jeden z następujących wyników klinicznych:
  - śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny;
  - hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych;

- zmiana globalnego odkształcenia podłużnego;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- badania obejmowały co najmniej 25 pacjentów w obu ramionach.

Nie uwzględniono opisów przypadków, serii przypadków i artykułów poglądowych.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania Review Manager (RevMan) w wersji 5.3. Do obliczenia zbiorczego ilorazu szans i 95% przedziału ufności (CI) wykorzystano model efektów losowych z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela. Heterogeniczność pomiędzy badaniami oceniano za pomocą testu Q-Cochrana i testu statystycznego  $I^2$ , które pozwalają ocenić procent całkowitej zmienności pomiędzy badaniami. badania, które są wynikiem heterogeniczności, a nie przypadku. Błąd publikacji oceniano za pomocą testu Begg'a i testu regresji Eggera.

Zidentyfikowano 6 badań: 4 randomizowane badania kontrolowane i 2 badania nierandomizowane, w których porównywano terapię celowaną z placebo w ATTR-CM. Zbiorcza analiza objęła 1238 pacjentów, z czego 738 pacjentów otrzymało terapię celowaną, a 500 pacjentów otrzymało placebo. Jedno badanie zostało przedwcześnie przerwane ze względu na zwiększoną śmiertelność w grupie leczonej. To badanie również uwzględniono w zbiorczej analizie. Okres obserwacji w pozostałych badaniach wynosił od 6 do 30 miesięcy. Jakość włączonych badań została oceniona metodą Downsa i Blacka.

Zbiorcza analiza 5 badań opisujących śmiertelność z dowolnej przyczyny u pacjentów z ATTR-CM wykazała, że terapie celowane znacząco zmniejszają śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (OR = 0,39, 95% CI = (0,16; 0,97),  $p = 0,04$ ). Badania wykazały znaczną heterogeniczność ( $p = 0,0003$ ,  $I^2 = 81\%$ ). Zbadano odporność wyników, zmieniając metodę metaanalizy z modelu efektów losowych na model z efektami stałymi. Nie stwierdzono zmiany sumarycznych szacunków w przypadku modelu z efektami stałymi (OR = 0,50, 95% CI = (0,36; 0,69)  $p < 0,0001$ ).

W dwóch badaniach opisano wpływ terapii celowanych na hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych. Obydwa badania wykazały zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych. Nie można było przeprowadzić analizy zbiorczej ze względu na ograniczoną ilość danych.

Zbiorcza analiza 3 badań, w których oceniano zmiany w globalnym odkształceniu podłużnym wykazała tendencję do poprawy w przypadku terapii celowanych (średnia różnica wynosiła 20,69, 95% CI = (21,44 ; 0,05),  $p = 0,07$ ). We wszystkich badaniach zaobserwowano niską heterogeniczność ( $P = 0,22$ ,  $I^2 = 34\%$ ). Sumaryczna wielkość efektu była istotna w przypadku modelu z efektami stałymi (średnia różnica wynosiła 20,71,  $p = 0,01$ ).

W porównaniu z placebo nie zaobserwowano wzrostu liczby poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku terapii celowanych (OR = 1,06, 95% CI = (0,78; 1,44),  $p = 0,72$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $P = 0,48$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

## 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<sup>9</sup> 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 megluminianem tafamidisu wiąże się ze zmniejszoną śmiertelnością oraz zmniejszoną liczbą hospitalizacji w porównaniu z placebo, w horyzoncie 30 miesięcy. Kluczowe 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 (choć 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)
<b>Zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 30 miesięcy</b>			
Liczba przeżyć	101 (57,1%)	122 (69,3%)	186 (70,5%)
<b>Hospitalizacja związana z chorobą</b>			
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)

<sup>9</sup> 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 raportu 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.

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)
<b>Brak zmiany w klasie NYHA</b>		
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)
<b>Pogorszenie z klasy I</b>		
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)
<b>Pogorszenie z klasy II</b>		
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)
<b>Polepszenie z klasy III</b>		
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)
<b>Pozostałe zmiany w zakresie klas NYHA</b>		
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)



Zdarzenie niepożądane	Placebo, n (%) (N=177)	Megluminian tafamidisu 80mg, n (%) (N=176)	Megluminian tafamidisu łącznie*, n (%) (N=264)
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)
Zakażenie dróg moczowych	27 (15,3)	16 (9,1)	25 (9,5)
Oslabienie	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 zaczerpnięte 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.	
Meglumian 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.	
Meglumian 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 meglumian 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.	
Meglumian tafamidisu 80mg	176	344,8 (120,3)	364,7 (126,1)	-54,8 (7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	
Meglumian 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 zaczerpnięte w udostępnionej wersji dokumentu; CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; N – liczba pacjentów; n.d. – nie dotyczy; SD – odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy.

### 2.2.4.3 Raport HTA – IQWiG 2021

W celu oceny skuteczności megluminianu tafamidisu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury dotyczącej amyloidozy transtyretynowej. Okres wyszukiwania ograniczono do ostatnich 5 lat przed wyszukiwaniem, a poszukiwania zakończono 20 lutego 2019 r. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach danych i witrynach internetowych następujących organizacji: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych niemieckich i europejskich wytycznych.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT: ATTR-ACT. Wyniki badania z publikacji IQWiG 2021 przedstawiono poniżej.

#### Wyniki dotyczące śmiertelności:

W badaniu ATTR-ACT śmiertelność ogólną zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych zdefiniowano jako czas między randomizacją a zgonem z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego. Następujące zdarzenia zostały uznane za zdarzenia sercowo-naczyniowe: niewydolność serca, arytmia, zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, udar i inne przyczyny sercowo-naczyniowe, które nie zostały wymienione, ale nadal mają określoną przyczynę (np. zatorowość płucna, choroba tętnic obwodowych, choroba naczyniowa, zatorowość obwodowa, zakrzepica żylna lub powikłanie naczyniowe). W pierwotnej analizie obu punktów końcowych (zgon z dowolnej przyczyny i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) przerwanie badania z powodu przeszczepu serca, połączonego przeszczepu serca i wątroby lub wszczepienia mechanicznego wspomaganie krążenia uznano za „zgon” zgodnie z dokumentami badania. Mediany przeżycia nie osiągnięto w żadnej z badanych grup. Wystąpiła statystycznie istotna korzyść w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w punkcie końcowym na korzyść leczenia megluminianem tafamidisu. W przypadku dodatkowo uwzględnionej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych również zarejestrowano statystycznie istotny efekt na korzyść megluminianu tafamidisu.

Tab. 11. Wyniki w zakresie śmiertelności.

Badanie ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu + BSC		Placebo + BSC		Megluminian tafamidisu + BSC vs Placebo + BSC
	N	Mediana czasu do zdarzenia, miesiące [95% CI] Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie n (%)	N	Mediana czasu do zdarzenia, miesiące [95% CI] Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie n (%)	
Zgon z dowolnej przyczyny	176	n.a. 49 (27,8)	177	n.a. 72 (40,7)	0,65 [0,45; 0,93] 0,020 AD: 12,9%
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	176	n.a. 40 (22,7)	177	n.a. 59 (33,3)	0,64 [0,43; 0,96] 0,029 AD: 10,6%

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

### Wyniki dotyczące hospitalizacji

W badaniu ATTR-ACT hospitalizacje zdefiniowano jako każde nieplanowe przyjęcie do szpitala, które skutkowało pobytem w szpitalu trwającym co najmniej 24 godziny lub całą noc. Liczba i przyczyna hospitalizacji były rejestrowane przez ośrodek badawczy podczas każdej wizyty związanej z oceną stanu pacjenta. Co najmniej jedna hospitalizacja wystąpiła w trakcie badania u 71% pacjentów w grupie megluminianu tafamidisu i u 77% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica nie jest istotna statystycznie. Roczna częstość hospitalizacji została obliczona na podstawie zarejestrowanej liczby hospitalizacji na jednego pacjenta i lat obserwacji. Na podstawie skorygowanych za pomocą regresji Poissona współczynników stwierdzono statystycznie istotny stosunek częstości hospitalizacji na korzyść megluminianu tafamidisu. Dodatkowe testy wykazały wpływ klasy NYHA w jakiej znajdowali się pacjenci (klasa I + II vs klasa III) na częstości hospitalizacji. W podgrupie klasy I + II NYHA odnotowano statystycznie istotny efekt leczenia na korzyść megluminianu tafamidisu. Efekt ten został odwrócony w podgrupie klasy III NYHA na niekorzyść tafamidisu, jednak ten wynik nie jest istotny statystycznie. W ogólnej analizie istnieje statystycznie istotna przewaga megluminianu tafamidisu w zakresie hospitalizacji w 30 miesiącu, co jest jednak relatywizowane poprzez wpływ klasy NYHA na wyniki badania u poszczególnych pacjentów.

Tab. 12. Wyniki w zakresie hospitalizacji.

Badanie ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu + BSC		Placebo + BSC		Megluminian tafamidisu + BSC vs Placebo + BSC
	N	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie n (%)	N	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie n (%)	
Hospitalizacje	176	125 (71,0)	177	136 (76,8)	0,92 [0,82; 1,05] 0,247

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

Tab. 13. Wyniki w zakresie śmiertelności cd.

Badanie ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu + BSC		Placebo + BSC		Megluminian tafamidisu + BSC vs Placebo + BSC
	N	Roczny wskaźnik hospitalizacji [95% CI]	N	Roczny wskaźnik hospitalizacji [95% CI]	
Hospitalizacje					
Wszystkie	176	0,96 [0,86; 1,06]	177	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95]; 0,009 AD: 0,2
Klasy NYHA I+II	121	0,76 [0,66; 0,87]	114	1,14 [1,01; 1,28]	0,67 [0,56; 0,80]; <0,001 AD: 0,38
Klasa NYHA III	55	1,52 [1,29; 1,79]	63	1,21 [1,01; 1,44]	1,26 [0,99; 1,61]; 0,061
					Interakcja: <0,001

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

### Wyniki w zakresie podstawowego 6-MWT

W celu oceny korzyści zdrowotnej płynącej ze stosowania megluminianu tafamidisu w analizie uwzględniono średnią zmianę odległości marszu. W 30. miesiącu w porównaniu z wartością wyjściową, średnia zmiana odległości marszu dla głównych wyników analizy z modelu mieszanego z powtarzаныmi pomiarami (MMRM) wykazała na statystycznie istotną przewagę tafamidisu + BSC w porównaniu z placebo + BSC (LS-MWD: 75,77 m).

Potencjał błędu systematycznego w wynikach 6MWT w 30. miesiącu jest uważany za wysoki. Przyczyną jest wysoki odsetek pacjentów z brakującymi wartościami i duża różnica w brakujących wartościach pomiędzy ramionami badania (21% w ramieniu megluminianu tafamidisu + BSC vs 35% w ramieniu placebo + BSC). Dodatkowe analizy wrażliwości z alternatywnymi

strategiami zastępowania nie mogą wyeliminować wysokiego ryzyka błędu systematycznego, ale potwierdzają trwałość wyników niezależnie od zmieniających się parametrów.

Tab. 14. Wyniki w zakresie podstawowego 6-MWT.

Badanie ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu + BSC			Placebo + BSC			Megluminian tafamidisu + BSC vs Placebo + BSC
	N	Wartości na początku badania, metry (SD)	Zmiana, metry (SE)	N	Wartości na początku badania, metry (SD)	Zmiana, metry (SE)	
Ocena MMRM	158	344,78 (120,28)	-54,77 (7,46)	152	353,26 (125,98)	-130,54 (9,80)	75,77 [55,99; 95,55] <0,001

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; p – wartość p; RR – Ryzyko względne; SD – odchylenie standardowe.

#### Wyniki w zakresie KCCQ-OS

Dla punktu końcowego dotyczącego jakości życia, czas do pogorszenia o  $\geq 5$  punktów w KCCQ-OS wskazuje na statystycznie istotną przewagę dla megluminianu tafamidisu + BSC nad placebo + BSC. Analiza respondentów w zakresie skali 15% (pogorszenie o  $\geq 15$  punktów w KCCQ-OSS) również wykazała wyraźną statystycznie istotną przewagę na korzyść megluminianu tafamidisu nad BSC. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w jakości życia w 30. miesiącu badania na korzyść leczenia tafamidisem, co znajduje odzwierciedlenie zarówno w analizie z progiem odpowiedzi  $\geq 5$  punktów, jak i przede wszystkim w analizie odpowiedzi w zakresie skali 15% ( $\geq 15$  punktów).

Tab. 15. Wyniki w zakresie KCCQ-OS.

Badanie ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu + BSC		Placebo + BSC		Megluminian tafamidisu + BSC vs Placebo + BSC
	N	Mediana czasu do zdarzenia, miesiące [95% CI] Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie n (%)	N	Mediana czasu do zdarzenia, miesiące [95% CI] Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie n (%)	
Poprawa o $\geq 5$ punktów	176	17,81 [11,93; 18,20] 105 (59,7)	177	11,99 [11,63; 12,19] 128 (72,3)	0,62 [0,47; 0,80]
Pogorszenie o $\geq 15$ punktów	176	30,46 [30,03; n. b] 64 (36,4)	177	18,30 [17,71; 23,95] 95 (53,7)	0,49 [0,35; 0,67]; < 0,001 AD: 12,16

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

## 2.2.4.4 Raport HTA – SMC 2021

W raporcie SMC 2021 wyniki badania ATTR-ACT przedstawiono w postaci tabelarycznej.

Tab. 16. Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych badania ATTR-ACT w populacji ITT

	Megluminian ta- famidisu (n=264)	Placebo (n=177)
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>		
Pacjenci żyjący po 30 miesiącach, % (n/N)	70% (186/264)	57% (101/177)
Średnia liczba hospitalizacji związanych z CV w ciągu 30 miesięcy wśród osób, które przeżyły 30 miesięcy, na pacjenta rocznie	0,30	0,46
Współczynnik zysków (95% CI) <sup>1,2</sup>	1,70 (1,26; 2,29), p<0,001	
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>		
6MWT na początku badania, metry	350,6	353,3
średnia zmiana w 6MWT po 30 miesiącach, metoda LS, metry	-54,9	-130,6
Średnia różnica, metoda LS (95% CI)	75,7 (57,6 do 93,8), p<0,001	
KCCQ-OS na początku badania	67,3	65,9
średnia zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach, metoda LS	-7,2	-20,8
Średnia różnica, metoda LS (95% CI)	13,6 (9,5 do 17,8), p<0,001	
<b>Inne drugorzędowe punkty końcowe</b>		
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych <sup>2</sup>	24% (64/264)	36% (63/177)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,69 (0,49 do 0,98)	
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych	52% (138/264)	60% (107/177)
Współczynnik hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku <sup>3</sup>	0,475	0,702
Współczynnik ryzyka względnego (95% CI)	0,68 (0,56 do 0,81)	
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny <sup>2</sup>	30% (78/264)	43% (76/177)
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>4</sup>	0,70 (0,51 do 0,96)	

<sup>1</sup> Wykorzystując analizę Finkelsteina-Schoenfelda, zysk oznacza, że pacjent jest w lepszym stanie w oparciu o porównanie hierarchiczne.

<sup>2</sup> Przeszczep serca i wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca uznano za wskaźniki osiągnięcia stadium schyłkowego i traktowano je jako równoznaczne ze zgonem.

<sup>3</sup> przy użyciu analizy regresji Poissona

<sup>4</sup> przy użyciu analizy regresji Coxa

6MWT – 6 minutowy test marszu; LS – metoda najmniejszych kwadratów; CI – przedział ufności;

## 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 23 stycznia 2024 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 przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

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

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 23 stycznia 2024 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 23 stycznia 2024 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)<sup>10</sup>;

- interwencja – tafamidis (Vyndaqel®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [Vyndaqel ChPL]<sup>11</sup>;
- 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 ograniczono 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:
  - pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
  - listy do redakcji,
  - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,

---

<sup>11</sup> 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 (■■■■■) oraz w trakcie aktualizacji (■■■■■). 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. 67.

### 3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■■) 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.

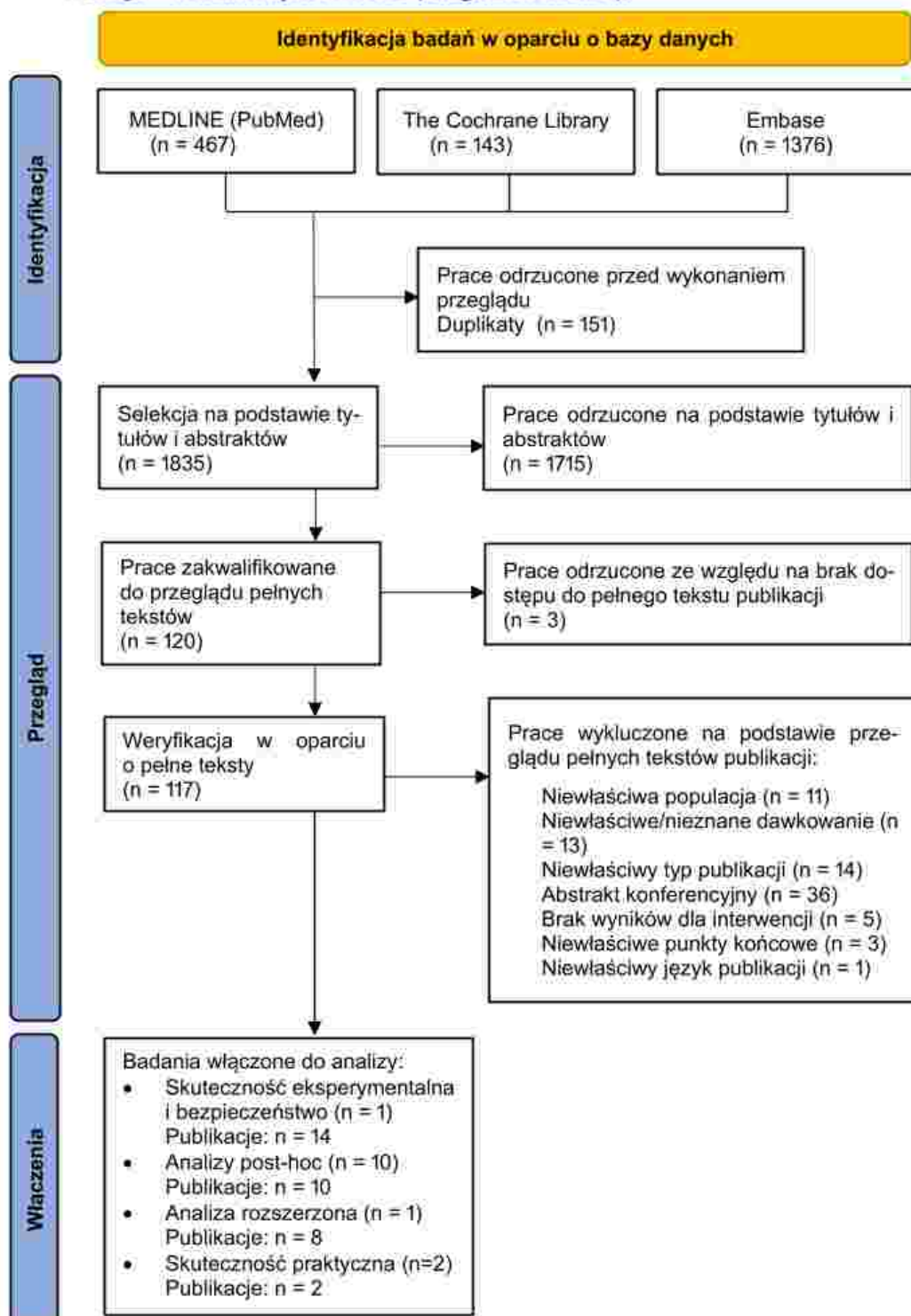
## **3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji**

### **3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji**

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla tafamidisu oceniono wstępnie 1835 abstraktów. Po wykluczeniu powtórzeń oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów zidentyfikowano 117 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 83 zostały wykluczone z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie RCT (w 14 publikacjach), dziesięć opracowań post-hoc (w dziesięciu publikacjach), jedno badanie długoterminowe LTE (w ośmiu publikacjach) odnoszące się do wyników ATTR-ACT oraz dwa badania skuteczności praktycznej (w 2 publikacjach). 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. 17) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 18). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 15 badań, które wykluczono ze względu na niewłaściwą populację, nieprawidłowe dawkowanie leku oraz brak dostępnych wyników badań.

Tab. 17. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 23.01.2024 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
<b>badania włączone do niniejszego przeglądu</b>					
1.	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT)	wyniki dostępne	badanie zakończone	ATTR-ACT
<b>badania wykluczone z niniejszego przeglądu</b>					
1.	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy	brak wyników	aktywne, nierekrutujące 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	aktywne, nierekrutujące uczestników	-
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	-

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
9.	NCT04801329	Korean Post-marketing Surveillance Vyndamax® Capsules for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
10.	NCT04776824	Bern Cardiac Amyloidosis REgistry (B-CARE) (B-CARE)	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
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
13.	NCT05776212	Quantitative-imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis (I-CARE)	brak wyników	rekrutacja uczestników	I-CARE
14.	NCT05139680	This Study Will Examine the Clinical Effectiveness of Tafamidis in Patients With Mixed Phenotype Hereditary Transthyretin Amyloidosis	brak wyników	aktywne, nierekrutujące uczestników	-
15.	NCT06086353	A Study to Learn About Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) in India	brak wyników	rekrutacja nie została jeszcze rozpoczęta	-

Tab. 18. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 23.01.2024 r.

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
<b>badania włączone do niniejszego przeglądu</b>					
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
<b>badania wykluczone z niniejszego przeglądu</b>					
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, jak i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 19). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 22.

Tab. 19. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy ( <i>superiority, non-inferiority, equivalence</i> )	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
ATTR-ACT (publikacja Maurer 2018)	IIA	<i>superiority</i>	48 ośrodków	Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	meglumian tafamidisu w dawce 20 mg lub 80 mg	placebo	pacjenci z ATTR-CM	Pfizer, Inc.
Ghoneem 2023	IIID	n.d.	Brak dokładnych danych. Autorzy badania korzystali z bazy TriNetX, która zapewnia dostęp do danych z licznych organizacji opieki zdrowotnej	Brak dokładnych danych. Zgodnie z treścią publikacji, autorzy korzystali z bazy TriNetX, która zapewnia dostęp do danych z organizacji opieki zdrowotnej, znajdujących się głównie w Stanach Zjednoczonych.	Leczenie tafamidem	brak leczenia tafamidem	pacjenci z ATTR-CM	n.d.
Takashio 2023	IIID	n.d.	1 ośrodek	Japonia	meglumian tafamidisu w dawce 20 mg lub 80 mg	brak leczenia tafamidem	pacjenci z ATTR-CM typu dzikięgo	JSPS KAKENHI (grant numer 21K08131)

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

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 pierwszorzędných 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. 20).

Tab. 20. 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

Jakość badań Takashio 2023 i Ghoneem 2023 oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE. Oba badania otrzymały 5 punktów (por. Tab. 21).

Tab. 21. Ocena jakości badań jednoramiennych dla interwencji wg NICE.

Pytanie	Takashio 2023	Ghoneem 2023
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	nie	tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	tak	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	tak	nie
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	tak	tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	nie	nie
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	nie	nie
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	tak	tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	tak	tak
<b>ŁĄCZNIE (maks. 8 pkt)</b>	<b>5 pkt</b>	<b>5 pkt</b>

## 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. 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 pomnożenie 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. *number 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 występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągle 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. 22).

**Tab. 22. 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. 23).

**Tab. 23. 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. 24).

Tab. 24. 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	<b>0,68 (0,56; 0,81)</b>

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 osiągnęli 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. 25).

Tab. 25. 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 megluminian tafamidisu osiągnęli lepsze wyniki w kwestionariuszu KCCQ-OS (w ich przypadku występował 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. 26).

Tab. 26. 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)
Megluminian tafamidisu	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.

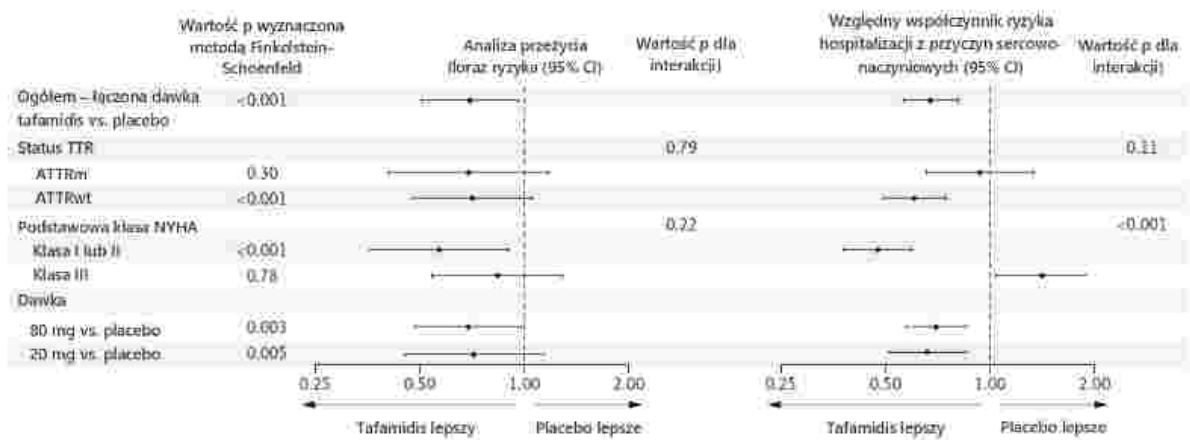
## 6.4 Wyniki w subpopulacjach

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 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.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. 27) 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 trwale 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. 27. 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. 28) 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. 28. 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	
	<b>poważne</b>							
	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)	
	<b>Inne (nie licząc poważnych) zdarzeń niepożądanych</b>							
	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)	
	Oslabienie	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

### 8.1 Ghoneem 2023

Autorzy badania Ghoneem 2023 przeprowadzili retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem danych z globalnej bazy Tri-NetX zarejestrowanych od 1 stycznia 2019 r. do 15 maja 2021 r. Pacjenci w wieku > 18 lat z amyloidozą TTR typu dzikiego identyfikowani byli za pomocą kodów ICD-10. Analizę danych przeprowadzono 17 maja 2022 r. Raport z badania powstawał zgodnie z wytycznymi STROBE (ang. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w analizie Ghoneem 2023 były śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz zaostrzenia niewydolności serca (ang. *heart failure exacerbations*, HFE) stanowiące zastępczy punkt końcowy dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji. HFE zdefiniowano przy użyciu kodów ICD-10 jako wymóg dożylnego stosowania leków diuretycznych lub rozpoznanie obrzęku płuc. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hospitalizację z dowolnej przyczyny, migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz komorowe zaburzenia rytmu serca.

#### 8.1.1 Wyniki

Zidentyfikowano łącznie 1362 pacjentów z amyloidozą ATTR typu dzikiego i niewydolnością serca. W tej grupie 553 pacjentów otrzymało tafamidis, a 809 pacjentów nie otrzymało tafamidisu.

W celu skontrolowania różnic w charakterystyce wyjściowej w dwóch kohortach pacjentów, zastosowano analizę PSM (ang. *Propensity score-matching*). Współzmiennymi w analizie były: wiek, rasa, niewydolność serca, nadciśnienie, choroba niedokrwienności serca, hiperlipidemia, cukrzyca, infekcyjne zapalenie wsierdzia, migotanie przedsionków, leki stosowane w terapii układu sercowo-naczyniowego (blokery beta-adrenolityczne, leki moczopędne, leki przeciwlipemiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, sakubitryl, leki przeciwplatekcyjne i leki przeciwzakrzepowe), klasa NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory, dane laboratoryjne (kreatynina, hemoglobina, płytki krwi, stężenie sodu, cholesterol, hemoglobina A1c, peptyd natriuretyczny, ferrytyna), krew, ciśnienie i wskaźnik masy ciała (BMI). Zmienne te wybrano ze względu na ich potencjalny wpływ na wyniki ogólne i sercowo-naczyniowe. Po przeprowadzeniu analizy PSM w każdej kohorcie pozostało 421 pacjentów, którzy zostali uwzględnieni w dalszej analizie.

Przed przeprowadzeniem analizy PSM w kohorcie przyjmującej tafamidis pacjenci byli istotnie starsi ( $77,3 \pm 8,3$  lat w porównaniu z  $75,2 \pm 9,7$  lat,  $p < 0,001$ ), częściej byli to mężczyźni (87,7% w porównaniu z 80,8%,  $P = 0,001$ ) i częściej występowała rasa biała (67,8% w porównaniu z 56,4%,  $p < 0,001$ ), a rzadziej rasa czarna (18,3% w porównaniu z 29,0%,  $p < 0,001$ ).

Obie kohorty były dobrze dopasowane po analizie PSM, z wyjątkiem liczby pacjentów przyjmujących diflunisal (9,0% vs 5,0%,  $p = 0,022$ ), i poziomów NT-proBNP w surowicy, które były znacząco niższe w grupie tafamidisu ( $4336,4 \pm 5432,6$  pg/ml vs  $5876,6 \pm 6744,5$  pg/ml,  $p = 0,023$ ).

### 8.1.1.1 Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych

W 12-miesięcznym okresie obserwacji 38 (9%) pacjentów przyjmujących tafamidis doświadczyło HFE w porównaniu z 58 (13,8%) pacjentami nieprzyjmującymi tafamidisu (OR = 0,62; 95% CI = (0,40; 0,95),  $p = 0,030$ ). U pacjentów leczonych tafamidisem śmiertelność była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie stosowano tafamidisu (10,7% vs 16,4%; OR = 0,61; 95% CI = (0,40; 0,91),  $p = 0,016$ ). U pacjentów przyjmujących tafamidis występowało większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych zarówno w przypadku HFE (HR = 0,61; 95% CI = (0,40; 0,92), log-rank  $p = 0,018$ ), jak i śmiertelności z dowolnej przyczyny (HR = 0,619; 95% CI = (0,425; 0,901), log-rank  $p = 0,011$ ).

### 8.1.1.2 Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie hospitalizacji z dowolnej przyczyny (OR = 0,824, 95% CI = (0,613; 1,108);  $p = 0,20$ ), komorowych zaburzeń rytmu (OR = 1,067, 95% CI = (0,709; 1,607);  $p = 0,745$ ) i migotania/trzepotania przedsionków (OR = 0,889, 95% CI = (0,494; 1,600);  $p = 0,694$ ) pomiędzy kohortami.

Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu Ghoneem 2023 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Wyniki kliniczne u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego w poszczególnych grupach pacjentów.

Parametr	Ryzyko (%)		ARR (%)	OR (95% CI)	p
	Leczenie tafamidisem (N = 421)	Brak leczenia tafamidisem (N = 421)			
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>					
Zaostrzenie niewydolności serca	38 (9,0)	58 (13,8)	4,8	0,621 (0,403; 0,958)	0,030
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	45 (10,7)	69 (16,4)	5,7	0,611 (0,408; 0,913)	0,016
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>					
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	117 (27,8)	134 (31,8)	4,0	0,824 (0,613; 1,108)	0,200
Arytmia komorowa	54 (12,8)	51 (12,1)	0,7	1,067 (0,709; 1,607)	0,754
Migotanie/trzepotanie przedsionków*	28/154 (18,2)	27/135 (20,0)	1,8	0,889 (0,494; 1,600)	0,694

Parametr	Ryzyko (%)		ARR (%)	OR (95% CI)	p
	Leczenie tafamidisem (N = 421)	Brak leczenia tafamidisem (N = 421)			

Wartości wyrażono jako n (%)

\*N=154 (pacjenci leczeni tafamidisem) i 135 (pacjenci nieleczeni tafamidisem) po wykluczeniu pacjentów z migotaniem/trzepotaniem przedsionków przed okresem badania.

ARR - bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *Absolute Risk Reduction*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Tab. 30. HFE i śmiertelność z dowolnej przyczyny w badaniu Ghoneem 2023.

Badanie	Porównanie	Liczebność populacji - tafamidis	Liczebność populacji - brak tafamidisu	Mediana czasu obserwacji	HR (95% CI), log-rank p
HFE					
Ghoneem 2023	Leczenie tafamidisem vs. brak leczenia tafamidisem	421	421	12 miesięcy	0,61 (0,40; 0,92), 0,018
Śmiertelność z dowolnej przyczyny					
Ghoneem 2023	Leczenie tafamidisem vs. brak leczenia tafamidisem	421	421	12 miesięcy	0,619 (0,425; 0,901), 0,011

## 8.2 Takashio 2023

Takashio 2023 było to jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym z udziałem pacjentów, u których w instytucie w Kumamoto zdiagnozowano ATTRwt-CM w okresie od stycznia 2002 r. do września 2022 r. oraz pacjentów z ATTRwt-CM skierowanych z innych szpitali w celu ewentualnego leczenia tafamidisem. Z badania wykluczono:

- uczestników badań klinicznych dotyczących nowych terapii w ATTRwt-CM;
- pacjentów z przedklinicznym ATTRwt-CM, którzy nie spełniali kryteriów podawania tafamidisu w Japonii;
- pacjentów oczekujących na zaświadczenie o przyjęciu do programu skierowanego do osób z nieuleczalnymi chorobami oraz
- pacjentów, którym przepisano tafamidis w innym ośrodku.

Grupa leczona tafamidisem składała się z pacjentów, którzy otrzymywali tafamidis w leczeniu ATTRwt-CM, natomiast grupa nieleczona składała się z pacjentów, którzy nie otrzymywali tafamidisu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Takashio 2023 był zgon z dowolnej przyczyny, a drugorzędownym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

### 8.2.1 Zdarzenia niepożądane i wyniki kliniczne

U jednego pacjenta zmniejszono dawkę megluminianu tafamidisu z 80 do 20 mg ze względu na objawy żołądkowo-jelitowe. Pozostali pacjenci otrzymywali megluminian tafamidisu w dawce 80 mg. Dziewiętnastu pacjentów (15%) przerwało leczenie z powodu śmierci (n = 9), nasilenia niewydolności serca (n = 2), objawów żołądkowo-jelitowych (n = 3), swędzenia (n = 1), trudności w przyjmowaniu leków (n = 1), zaawansowanego raka trzustki (n = 1), krwotoku śródmózgowego (n = 1) i obaw związanych z wysokimi kosztami leczenia (n = 1).

W grupie leczonej, której mediana okresu obserwacji wynosiła 21 (zakres 0-90) miesięcy, 10 (8%) pacjentów zmarło, a 21 (17%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. W grupie pacjentów nieleczonych tafamidisem podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 27 (zakres 2-146) miesięcy, 40 pacjentów (73%) zmarło, a 37 (67%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca.

Dodatkowo skonstruowano kohortę, dla której przeprowadzono analizę PSM (ang. *Propensity score-matching*). Kohorta składała się z 66 pacjentów z ATTRwt-CM i, tak jak cała populacja pacjentów w badaniu, została podzielona na dwie grupy: grupę leczoną tafamidisem i grupę nieleczoną tafamidisem. Według analizy z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa śmiertelność z dowolnej przyczyny była znacząco niższa w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieotrzymującej tafamidisu [współczynnik ryzyka HR = 0,37; 95% CI = (0,15; 0,92); p = 0,03]. Z analizy IPTW (odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia, ang. *inverse probability of treatment weighting*), wynika, że leczenie tafamidisem zmniejszało śmiertelność z dowolnej przyczyny (HR, 0,31; 95% CI = (0,10; 0,93); p = 0,04) u pacjentów z ATTRwt-CM. Według analizy z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca był niższy w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieotrzymującej leczenia tafamidisem (HR = 0,48; 95% CI = (0,22; 1,01) p = 0,054).

Wyniki badania obserwacyjnego Takashio 2023 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 31. Wyniki kliniczne u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego w poszczególnych grupach pacjentów.

Parametr	Cała kohorta (N = 180)		Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM (N = 66)	
	Grupa leczona tafamidisem (N = 125)	Grupa nieleczona tafamidisem (N = 55)	Grupa leczona tafamidisem (N = 33)	Grupa nieleczona tafamidisem (N = 33)
Pierwszorzędowny punkt końcowy: zgon z dowolnej przyczyny, n (%)	10 (8%)	40 (73%)	6 (18%)	22 (67%)

Parametr	Cała kohorta (N = 180)		Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM (N = 66)	
	Grupa leczona tafamidsem (N = 125)	Grupa nieleczona tafamidsem (N = 55)	Grupa leczona tafamidsem (N = 33)	Grupa nieleczona tafamidsem (N = 33)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n	9	35	6	19
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, n	1	5	0	3
Drugorzędowy punkt końcowy: hospitalizacja z powodu niewydolności serca, n (%)	21 (17%)	37 (67%)	10 (30%)	22 (67%)
Mediana (IQR) czasu trwania obserwacji, miesiące (zakres)	21 (10-31)	27 (16-48)	35 (24-40)	40 (20-56)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; PSM – ang. *Propensity score-matching*

Tab. 32. Wyniki z kohorty dla której przeprowadzono analizę PSM.

Badanie	Porównanie	Mediana czasu obserwacji w grupie leczonej	Mediana czasu obserwacji w grupie nieleczonej	HR (95% CI), p
Śmiertelność z dowolnej przyczyny, analiza z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa				
Takashio 2023	Megluminian tafamidisu vs. placebo	21 miesięcy	27 miesięcy	0,37 (0,15; 0,92), p=0,03
Śmiertelność z dowolnej przyczyny, analiza IPTW				
Takashio 2023	Megluminian tafamidisu vs. placebo	21 miesięcy	27 miesięcy	0,31 (0,10; 0,93), p=0,04
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca, analiza z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa				
Takashio 2023	Megluminian tafamidisu vs. placebo	21 miesięcy	27 miesięcy	0,48 (0,22; 1,01), p=0,054

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

Tab. 33. Zdarzenia niepożądane w badaniu Takashio 2023

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	Populacja	n (%)
Przerwanie leczenia	Leczenie tafamidsem	125	19 (15%)
Zgon	Leczenie tafamidsem	125	9 (7%)
Nasilenie niewydolności serca	Leczenie tafamidsem	125	2 (2%)
Objawy żołądkowo-jelitowe	Leczenie tafamidsem	125	3 (2%)
Swędzenie	Leczenie tafamidsem	125	1 (1%)



Zdarzenie niepożądane	Interwencja	Populacja	n (%)
Trudności w przyjmowaniu leków	Leczenie tafamidisem	125	1 (1%)
Zaawansowany rak trzustki	Leczenie tafamidisem	125	1 (1%)
Krwotok śródmózgowy	Leczenie tafamidisem	125	1 (1%)

## 9 Analiza wyników post-hoc

### 9.1 Elliott 2023

W analizie Elliott 2023 oceniano długoterminowe przeżycie u pacjentów z objawami klasy III według New York Heart Association (NYHA) w długoterminowym badaniu LTE będącym fazą przedłużoną badania ATTR-ACT.

Na początku badania ATTR-ACT objawy klasy III według NYHA występowały u 55 ze 176 (31,3%) pacjentów otrzymujących tafamidis w dawce 80 mg i u 63 ze 177 (35,6%) pacjentów otrzymujących placebo. Po 30 miesiącach leczenia pacjenci mieli możliwość dołączenia do badania fazy przedłużonej LTE, w którym zarówno pacjenci z grupy leczonej wcześniej tafamidisem jak i pacjenci z grupy otrzymującej wcześniej placebo byli leczeni tafamidisem. Ogółem 110 ze 176 pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg i 82 ze 177 pacjentów otrzymujących placebo w badaniu ATTR-ACT włączono do badania LTE. Mediana czasu obserwacji od wartości początkowej ATTR-ACT do analizy śródkresowej badania LTE wyniosła 61 miesięcy dla pacjentów w grupie otrzymującej megluminian tafamidisu bądź tafamidis w sposób ciągły i 59 miesięcy dla pacjentów w grupie początkowo otrzymującej placebo, a następnie tafamidis.

W analizie śródkresowej badania LTE (sierpień 2021 r.) śmiertelność z dowolnej przyczyny była niższa wśród pacjentów z objawami klasy III według NYHA, którzy otrzymywali tafamidis nieprzerwanie w badaniu ATTR-ACT i LTE (współczynnik ryzyka wynosił 0,64; 95% przedział ufności wynosił 0,41-0,99; mediana czasu obserwacji: 60 miesięcy) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo w badaniu ATTR-ACT i tafamidis w badaniu LTE (mediana czasu obserwacji: 56 miesięcy). Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z objawami w klasie I/II według NYHA na początku badania (współczynnik ryzyka wyniósł 0,50; 95% przedział ufności wyniósł (0,35-0,73) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 61 i 60 miesięcy).

Wyniki analizy Elliott 2023 przedstawiono w Tab. 34 i Tab. 35.

**Tab. 34. Śmiertelność z dowolnej przyczyny u pacjentów otrzymujących tafamidis według wyjściowej klasy New York Heart Association w analizie śródkresowej badania fazy przedłużonej LTE.**

Parametr	Klasy NYHA I/II		Klasa NYHA III	
	Tafamidis <sup>1</sup> przyjmowany w sposób ciągły (N = 121)	Wcześniejsze przyjmowanie placebo <sup>2</sup> (N = 114)	Tafamidis przyjmowany w sposób ciągły (N = 55)	Wcześniejsze przyjmowanie placebo (N = 63)
Analiza śródkresowa badania LTE z dnia 1 sierpnia 2021 r.				
Mediana okresu obserwacji <sup>3</sup> , miesiące, (95% CI)	61 (60-66)	60 (56-65)	60 (48-75)	56 (51-74)

Parametr	Klasy NYHA I/II		Klasa NYHA III	
	Tafamidis <sup>1</sup> przyjmowany w sposób ciągły (N = 121)	Wcześniejsze przyjmowanie placebo <sup>2</sup> (N = 114)	Tafamidis przyjmowany w sposób ciągły (N = 55)	Wcześniejsze przyjmowanie placebo (N = 63)
Śmiertelność z dowolnej przyczyny po rozpoczęciu leczenia				
n (%)	49 (40,5)	70 (61,4)	35 (63,6)	51 (81,0)
Przyczyna				
Zgon	42 (34,7)	64 (56,1)	33 (60,0)	51 (81,0)
Przeszczep serca	6 (5,0)	6 (5,3)	1 (1,8)	0
Wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca	1 (0,8)	0	1 (1,8)	0

<sup>1</sup> Pacjenci leczeni megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg w badaniu ATTR-ACT, a następnie tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg w badaniu LTE

<sup>2</sup> Pacjenci przyjmujący placebo w badaniu ATTR-ACT, a następnie leczeni tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg w badaniu LTE

<sup>3</sup> Mediana czasu obserwacji obliczona metodą Kaplana-Meiera.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych;

Tab. 35. Śmiertelność z dowolnej przyczyny w badaniu LTE.

Klasa NYHA	Parametr	Liczebność populacji - ciągła terapia <sup>1</sup>	Liczebność populacji - wcześniejsze placebo <sup>2</sup>	Mediana czasu obserwacji - ciągła terapia <sup>1</sup>	Mediana czasu obserwacji - wcześniejsze placebo <sup>2</sup>	HR (95% CI),
Nieprzerwana terapia megluminianem tafamidisu i tafamidisem w badaniach ATTR-ACT i LTE vs. placebo w badaniu ATTR-ACT i tafamidis w badaniu LTE						
III	Śmiertelność z dowolnej przyczyny	55	63	60 miesięcy	56 miesięcy	0,64 (0,41; 0,99)
Śmiertelność z dowolnej przyczyny, analiza IPTW						
I/II	Śmiertelność z dowolnej przyczyny	121	114	61 miesięcy	60 miesięcy	0,50 (0,35-0,73)

<sup>1</sup> Pacjenci leczeni megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg w badaniu ATTR-ACT, a następnie tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg w badaniu LTE

<sup>2</sup> Pacjenci przyjmujący placebo w badaniu ATTR-ACT, a następnie leczeni tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg w badaniu LTE

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka;.

## 9.2 Garcia-Pavia 2024

W analizie Garcia-Pavia 2024 zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności megluminianu tafamidisu u pacjentów w wieku 80 lat i starszych, którzy wzięli udział w badaniu ATTR-ACT oraz w fazie przedłużonej – LTE.

Analiza post hoc obejmowała dane dotyczące wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 80 mg megluminianu tafamidisu bądź placebo w badaniu ATTR-ACT. Nie uwzględniono natomiast danych pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu w dawce 20 mg w badaniu ATTR-ACT. W analizie brano pod uwagę dane zebrane od początku badania ATTR-ACT do daty odcięcia analizy śródkresowej trwającego badania LTE – 1 sierpnia 2021 r. Dane zostały podsumowane z uwzględnieniem wyjściowego wieku pacjentów (<80 lat lub ≥80 lat) i leczenia (tafamidis przyjmowany w sposób ciągły w postaci megluminianu tafamidisu bądź wolnego kwasu w badaniu ATTR-ACT i LTE [80 mg i 61 mg] lub placebo w badaniu ATTR-ACT i tafamidisu w badaniu LTE).

Po 30 miesiącach w badaniu ATTR-ACT średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) w stosunku do wartości wyjściowych w dystansie przebytych w teście 6-minutowego marszu (6MWT), stężeniu N-końcowego peptydu natriuretycznego typu pro-B (NT-pro-BNP) i Kwestionariuszu Kardiomiopatii (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) była niższa (wszystkie  $p < 0,05$ ) u pacjentów w wieku ≥ 80 lat leczonych megluminianem tafamidisu ( $n = 51$ ) w porównaniu z placebo ( $n = 37$ ). W analizie śródkresowej badania LTE u pacjentów w wieku ≥ 80 lat leczonych w sposób ciągły tafamidisem stwierdzono mniejszy spadek wyniku w skali KCCQ-OS ( $p < 0,05$ ) i wykazano tendencję w kierunku dłuższej mediany przeżycia (45 w porównaniu z 27 miesiącami; śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny HR = 0,6828, 95% CI = (0,4048; 1,1517);  $p = 0,1526$ ) w porównaniu z osobami początkowo przyjmującymi placebo w badaniu ATTR-ACT. U pacjentów w wieku <80 lat w badaniu ATTR-ACT stwierdzono podobną skuteczność leku: zaobserwowano mniejszą średnią zmianę LS w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie dystansu 6MWT, stężenia NT-pro-BNP i wyniku KCCQ-OS oraz mniejszą częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych po zastosowaniu megluminianu tafamidisu ( $n = 125$ ) w porównaniu placebo ( $n = 140$ ). W badaniu LTE u pacjentów w wieku < 80 lat leczonych w sposób ciągły tafamidisem zaobserwowano dłuższą medianę przeżycia [80 vs 41 miesięcy; HR = 0,4513, 95% CI = (0,3176; 0,6413);  $p < 0,0001$ ] i mniejszy spadek wyniku KCCQ-OS w porównaniu do pacjentów początkowo otrzymujących placebo.

Wyniki analizy Garcia-Pavia 2024 przedstawiono w Tab. 36.

**Tab. 36. Zmiana odległości w teście 6MWT, stężenia NT-proBNP i wyniku KCCQ-OS oraz liczby hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych po 30 miesiącach badania ATTR-ACT.**

Parametr	Wiek <80 lat		Wiek ≥80 lat	
	Meglumian tafamidisu 80 mg (N = 125)	Placebo (N = 140)	Meglumian tafamidisu 80 mg (N = 51)	Placebo (N = 37)
Zmiana dystansu przebytego w teście 6MWT pod koniec badania ATTR-ACT w stosunku do wartości wyjściowej				
Liczba pacjentów z dostępnymi wynikami w 30. miesiącu badania	76	62	25	8
Średnia zmiana LS	-50,22	-124,68	-71,04	-155,68
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	74,46 (53,07-95,85) p < 0,0001		84,63 (20,55-148,72) p = 0,0098	
Krotność geometryczna zmiany stężenia NT-proBNP pod koniec badania ATTR-ACT w stosunku do wartości wyjściowych				
Liczba pacjentów z dostępnymi wynikami w 30. miesiącu badania	82	68	28	12
Średnia zmiana LS	1,26	2,24	1,18	1,96
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	0,56 (0,47-0,68) P < 0,0001		0,60 (0,44-0,81) P = 0,0011	
Zmiana wyniku KCCQ-OS pod koniec badania ATTR-ACT w porównaniu z wartością wyjściową				
Liczba pacjentów z dostępnymi wynikami w 30. miesiącu badania	82	72	28	12
Średnia zmiana LS	-4,2	-18,5	-13,2	-26,8
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	14,31 (9,39-19,24) P < 0,0001		13,62 (1,71-25,54) P = 0,0251	
Hospitalizacje związane z układem sercowo-naczyniowym w ciągu 30 miesięcy leczenia w badaniu ATTR-ACT				
Pacjenci hospitalizowani, n (%)	65 (52,0)	86 (61,4)	31 (60,8)	21 (56,8)
Średni wskaźnik hospitalizacji na rok	0,44	0,70	0,64	0,71
Współczynnik częstości dla tafamidisu w porównaniu z placebo (95% CI)	0,63 (0,50-0,80) P = 0,0002		0,89 (0,60-1,32) P = 0,5721	

6-MWT – test 6-minutowego marszu; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro B

## 9.3Li 2020

W analizie Li 2020 zaprezentowano statystyczną metodę ekstrapolacji w celu oszacowania przeżycia z meglumianem 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-logistycznego, 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.

Tab. 37. Wartości AIC i BIC dla testowanych krzywych ekstrapolacji.

Model	Placebo		Łącznie megluminian tafamidisu		Megluminian tafamidisu 80 mg		Megluminian tafamidisu 20 mg	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	770,26	773,44	854,33	857,91	587,82	590,99	268,27	270,74
Weibull	<b>754,50</b>	<b>760,86</b>	852,85	860,00	<b>586,89</b>	<b>593,23</b>	269,61	274,57
<b>Gamma<sup>a</sup></b>	<b><u>755,92</u></b>	<b><u>762,27</u></b>	<b><u>852,45</u></b>	<b><u>859,60</u></b>	<b><u>586,70</u></b>	<b><u>593,04</u></b>	<b><u>269,44</u></b>	<b><u>274,40</u></b>
Log-logistyczny	756,27	762,62	851,90	859,05	586,48	592,82	269,11	274,06
Log-normalny	765,21	771,57	<b>850,99</b>	<b>858,15</b>	587,05	593,39	267,74	272,69
Gompertz	<b>754,16</b>	<b>760,51</b>	855,10	862,26	588,31	594,65	270,24	275,19
Uogólniony gamma	<b>755,80</b>	765,33	852,94	863,67	588,43	597,94	<b>268,61</b>	<b>276,04</b>
Uogólniony F	757,77	770,47	854,94	869,24	590,30	602,99	270,61	280,52

AIC – kryterium informacyjne Akaike'a; BIC – bayesowskie kryterium informacyjne

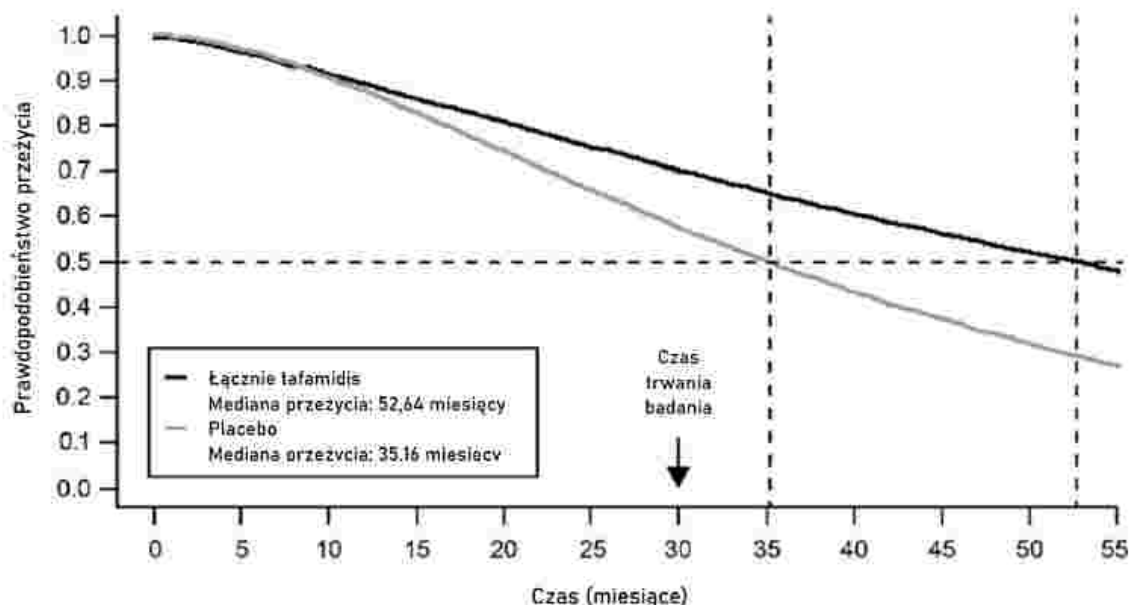
Wartości pogrubione oznaczają najlepsze modele dla każdego ramienia leczenia.

<sup>a</sup> Podkreślenie wskazuje najlepszy model (Gamma) wspólny dla wszystkich czterech ramion leczenia w oparciu o kryteria AIC lub BIC.

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.

## 9.4 Li 2022

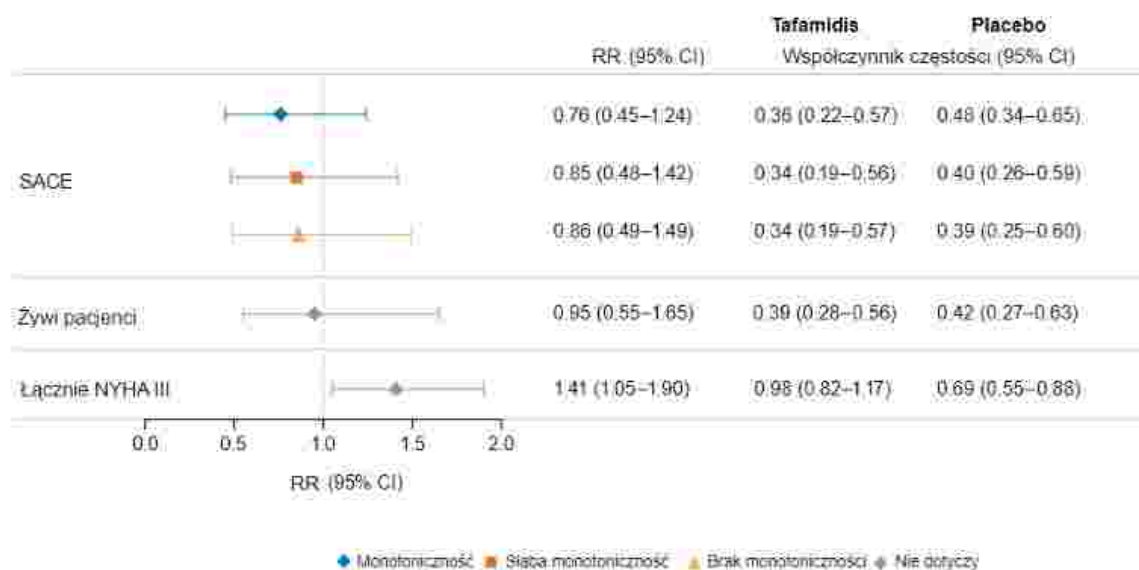
W publikacji Li 2022 zaprezentowano analizę post hoc dotyczącą pacjentów z badania ATTR-ACT, u których na początku badania stwierdzono chorobę klasy III NYHA. Badanie ATTR-ACT wykazało skuteczność megluminianu tafamidisu w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM). Terapia megluminianem tafamidisu zmniejszała śmiertelność we wszystkich podgrupach badanych pacjentów w porównaniu z placebo. Ponadto megluminian tafamidisu zmniejszał obserwowaną częstość hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem pacjentów z wyjściową klasą III wg NYHA, u których paradoksalnie częstość hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych była większa niż w przypadku placebo. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące śmiertelności, w analizie Li 2022 oceniono wpływ większej częstości zgonów w

grupie przyjmującej placebo na zakłócenie wyników dotyczących częstości hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych w badaniu ATTR-ACT.

W badaniu ATTR-ACT pacjenci z ATTR-CM zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu (n = 264) lub placebo (n = 177) przez 30 miesięcy. Analizy post hoc rozpoczęto od zdefiniowania i porównania efektów leczenia megluminianem tafamidisu w podgrupiach pacjentów z chorobą klasy III NYHA z każdego ramienia leczenia. Pod uwagę brano pacjentów, u których do 30. miesiąca badania nie wystąpił zgon. Wpływ potencjalnego błędu związanego z przeżyciem został następnie skorygowany w celu zastosowania stratyfikacji i oszacowania częstości hospitalizacji związanych z CV u pacjentów z chorobą klasy III NYHA, którzy przeżyliby niezależnie od przydzielonej grupy terapeutycznej. Wynik analizy został zdefiniowany jako średni efekt przyczynowy przeżycia (SACE, ang. *survivor average causal effect*).

W podgrupie pacjentów z III klasą choroby według NYHA, u których nie wystąpił zgon do 30. miesiąca badania, terapia megluminianem tafamidisu zmniejszała względne ryzyko hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo [HR=0,95; 95% CI=(0,55; 1,65)]. Po zastosowaniu stratyfikacji i przeanalizowaniu wyników tych pacjentów, którzy niezależnie od leczenia przeżyli do 30. miesiąca badania, leczenie megluminianem tafamidisu wiązało się z 24% niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych niż w przypadku przyjmowania placebo [HR=0,76; 95% CI=(0,45-1,24)].

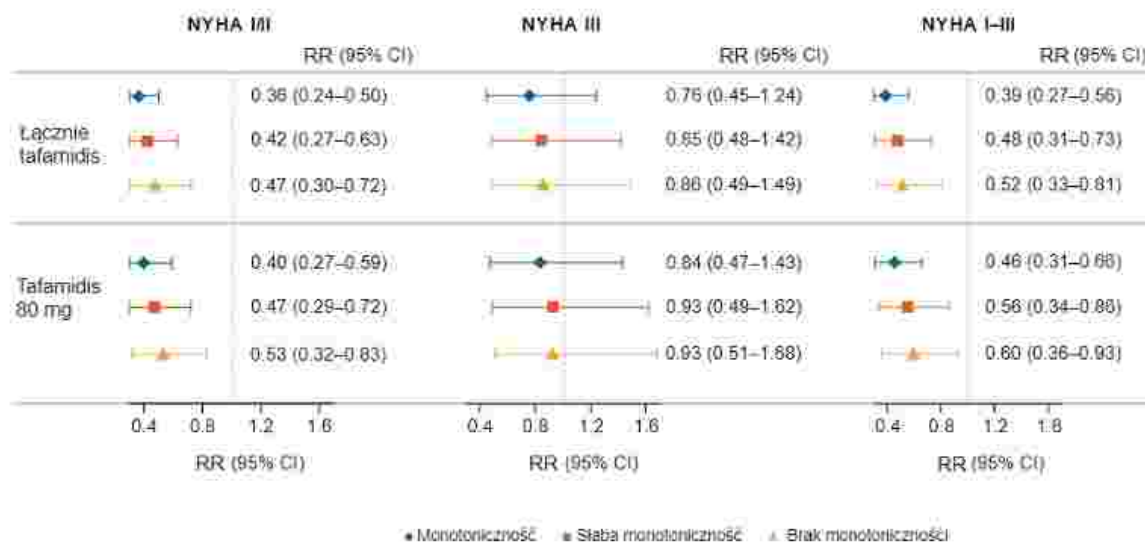
Rys. 6. Oszacowanie współczynnika ryzyka dla populacji pacjentów NYHA III.



Podobnie, przy porównaniu SACE zaobserwowano wyraźniejsze zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących tafamidis w klasie I lub II wg NYHA niż początkowo obserwowano w badaniu ATTR ACT.



Rys. 7. Oszacowanie SACE dotyczące częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.



Wyniki analizy post hoc wskazują, że w badaniu ATTR-ACT prawdopodobnie niedoszacowano wpływu megluminianu tafamidisu na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia, ze względu na błąd wynikający z większej śmiertelności w grupie placebo. Gdy zastosowano SACE w celu uwzględnienia błędu związanego z przeżyciem, zaobserwowano zmniejszenie o 24% częstości hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą klasy III według NYHA leczonych megluminianem tafamidisu.

## 9.5 Miller 2021

Analiza Miller 2021 miała na celu ocenę przyczyn zgonów i hospitalizacji związanych z CV w badaniu ATTR-ACT, aby uzyskać dodatkowe informacje o progresji ATTR-CM i skuteczności megluminianu tafamidisu w leczeniu tej choroby.

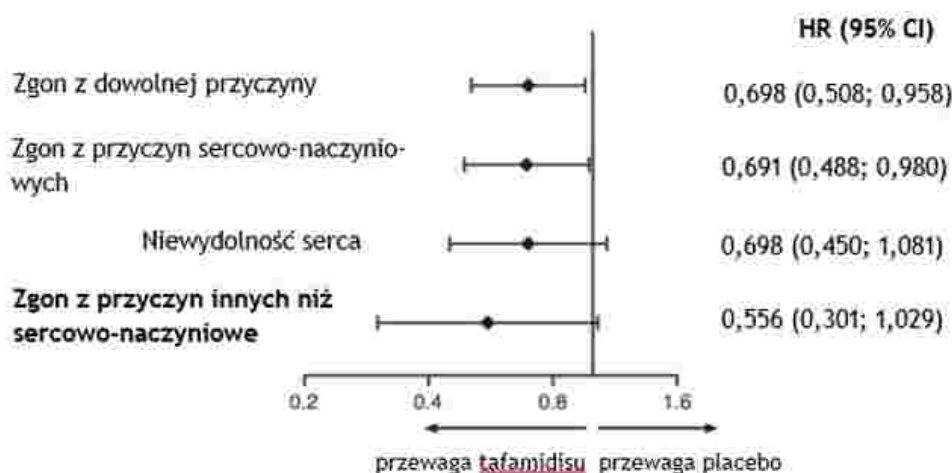
W badaniu ATTR-ACT terapia megluminianem tafamidisu istotnie zmniejszała śmiertelność i liczbę hospitalizacji związanych z układem sercowo-naczyniowym (CV) w porównaniu z placebo u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Niezależny komitet orzekający w sprawie punktów końcowych ustalił przy użyciu wcześniej zdefiniowanych kryteriów, czy określone zdarzenia zgłaszane przez badaczy spełniają definicję punktów końcowych związanych z chorobą dotyczącą skuteczności.

W analizie Miller 2021 poddano ocenie dane dotyczące sprecyzowanych wcześniej przyczyn zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (niewydolność serca [HF], arytmia, zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć, udar mózgu i inne przyczyny sercowo-naczyniowe) i hospitalizacji (niewydolność serca, arytmia, zawał mięśnia sercowego, przemijający atak/udar niedokrwieny i inne zdarzenia sercowo-naczyniowe). Całkowita liczba zgonów związanych z układem sercowo-naczyniowym wyniosła 53 (20,1%) w przypadku megluminianu tafamidisu i 50

(28,2%) w przypadku placebo. Najczęstszą przyczyną śmierci powiązanych z CV była niewydolność serca (15,5% megluminian tafamidisu, 22,6% placebo), natomiast drugą pod względem częstości przyczyną był nagły zgon (2,7% megluminian tafamidisu, 5,1% placebo). Liczba pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła 138 (52,3%) w grupie megluminianu tafamidisu i 107 (60,5%) w grupie placebo, przy czym najczęstszą przyczyną hospitalizacji była niewydolność serca (43,2% tafamidisu, 50,3% placebo). Wszystkie predefiniowane przyczyny zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych były rzadsze w przypadku terapii megluminianem tafamidisu niż w przypadku placebo. Analiza wykazała, że HF była najczęstszą przyczyną hospitalizacji lub zgonu związanego z CV w badaniu ATTR-ACT.

Wyniki analizy Miller 2021 przedstawiono na poniższych rysunkach (Rys. 8 i Rys. 9) i w tabelach (Tab. 38 i Tab. 39).

**Rys. 8 Ryzyko śmierci podczas stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo.**



**Tab. 38. Zgony pacjentów i określone przyczyny zgonów.**

Zgony	Megluminian tafamidisu (N=264)	Placebo (N=177)
Całkowita liczba zgonów	72 (27,3%)	72 (40,7%)
Zgony z przyczyn sercowo naczyniowych	53 (20,1%)	50 (28,2%)
Przyczyny sercowo naczyniowe		
Niewydolność serca	41 (15,5%)	40 (22,6%)
Nagły zgon	7 (2,7%)	9 (5,1%)
Udar	0	1 (0,6%)*
Inne przyczyny	5 (1,9%)†	0
Zgony z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe	14 (5,3%)	13 (7,3%)
Zgony z nieokreślonych przyczyn	5 (1,9%)	9 (5,1%)

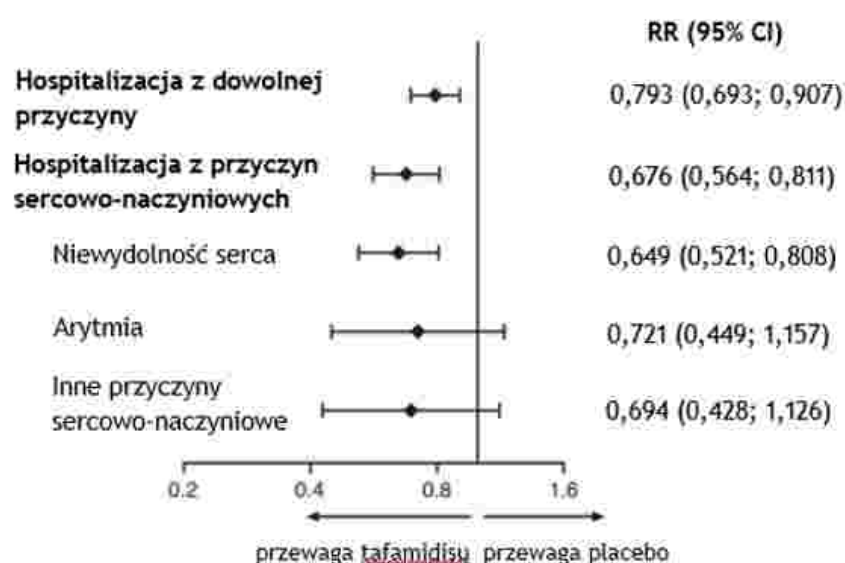
Zgony	Megluminian tafamidisu (N=264)	Placebo (N=177)
-------	--------------------------------	-----------------

W tej tabeli nie uwzględniono przeszczepu serca (7 w przypadku tafamidisu, 4 w przypadku placebo) i wszczepienia mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca (2 w przypadku tafamidisu, 0 w przypadku placebo), które w analizie śmiertelności uznano za śmierć.

\*Zgłaszana jako „encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna z zatrzymaniem akcji serca w wyniku postępu choroby”.

† W tym 1 przypadek zgłoszony jako „wycofanie całkowitego sztucznego wspomaganie serca z powodu krwotocznego incydentu naczyniowo-mózgowego prawego płata czołowego”, „zespół dysfunkcji wielonarządowej spowodowany badaną chorobą”, „krwotok mózgowy”, „kardiomiopatia spowodowana badaną chorobą”, oraz „postęp choroby (choroba badana)”.

**Rys. 9 Ryzyko względne (RR) hospitalizacji podczas stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo**



**Tab. 39. Pacjenci hospitalizowani i przyczyny hospitalizacji.**

Hospitalizacje	Megluminian tafamidisu (N=264)	Placebo (N=177)
Wszyscy pacjenci z $\geq 1$ hospitalizacją	190 (72,0%)	136 (76,8%)
Pacjenci z $\geq 1$ hospitalizacją z przyczyn sercowo naczyniowych	138 (52,3%)	107 (60,5%)
Pacjenci z $\geq 1$ hospitalizacją z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe	125 (47,3%)	80 (45,2%)
Pacjenci z $\geq 1$ hospitalizacją z nieokreślonej przyczyny	3 (1,1%)	0
<b>Przyczyny sercowo naczyniowe</b>		
Niewydolność serca	114 (43,2%)	89 (50,3%)
Arytmia	40 (15,2%)	38 (21,5%)
TIA/udar	7 (2,7%)	8 (4,5%)

Hospitalizacje	Megluminian tafamidisu (N=264)	Placebo (N=177)
Zawał mięśnia sercowego	2 (0,8%)	5 (2,8%)

TIA – przejściowy atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*)

## 9.6 Rozenbaum 2022

Analiza Rozenbaum 2022 miała na celu oszacowanie wpływu terapii megluminianem tafamidisu na przeżycie i lata życia skorygowane o jakość (QALY).

W programie Microsoft Excel opracowano elastyczny probabilistyczny wielostanowy model Markowa w celu symulacji przebiegu choroby i przeżycia związanego z leczeniem megluminianem tafamidisu w porównaniu z leczeniem standardowym (SoC) u pacjentów z ATTR-CM w USA w horyzoncie życia (maksymalnie 30 lat).

Uwzględniono dane kliniczne z dwóch źródeł: dane z 30-miesięcznej obserwacji z badania ATTR-ACT dotyczące skuteczności SoC (n = 177) w porównaniu z połączonymi kohortami pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu (dawka 20 mg i dawka 80 mg; n = 264) oraz dane z 49-miesięcznej obserwacji z otwartego badania LTE uczestników, którzy kontynuowali leczenie tafamidisem od rozpoczęcia badania ATTR ACT (n = 264).

W badaniu LTE nastąpiło przeniesienie wszystkich pacjentów leczonych wcześniej SoC do grupy leczonej megluminianem tafamidisu. Z tego względu w przypadku grupy leczonej SoC wykorzystano do analizy wyłącznie dane zebrane do 30. Miesiąca badania ATTR-ACT, z kolei w przypadku pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu wykorzystano dane z 49-miesięcznego przedłużonego badania - LTE. Ponadto, biorąc pod uwagę, że klasyfikacja NYHA jest czynnikiem prognostycznym dla przeżycia, a poprzednie modele HF modelowały progresję choroby na podstawie klasyfikacji NYHA, wyniki przeżycia dla pacjentów z klasą I/II NYHA i klasą NYHA III oceniano oddzielnie. Krzywe przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (KM) z badania klinicznego oparte na danych dla grup pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu i SoC zostały ekstrapolowane poza obserwowane punkty czasowe z badania ATTR-ACT i jego rozszerzenia, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi ekstrapolacji. W celu jak najlepszego odwzorowania rzeczywistości, pacjenci poddawani przeszczepowi lub otrzymujący urządzenie wspomagające pracę lewej komory (LVAD) byli traktowani jako ocenzeni w czasie zabiegu, a zdarzenia nie traktowano jako zgonu, tak jak miało to miejsce w analizie statystycznej badania klinicznego. Jak zauważono wcześniej, pacjenci poddawani przeszczepom byli traktowani oddzielnie w modelu, aby ocenić wpływ przeszczepu na analizowane punkty końcowe. Wyniki analizy obejmujące parametry dotyczące przeżycia i jakości życia zostały najpierw oszacowane dla kohort pacjentów stratyfikowanych według klas NYHA (pacjenci z chorobą klasy I/II NYHA oraz pacjenci z chorobą klasy III NYHA). Następnie obliczono średnie ważone wyniki dla całej populacji ATTR-ACT na podstawie rozkładu klas NYHA w badaniu ATTR-ACT. W analizie podstawowej wybrano rozkłady Gompertza i Weibulla w celu ekstrapolacji przeżycia całkowitego odpowiednio dla kohort NYHA I/II i NYHA III.

Analiza wykazała, że przewidywany średni czas przeżycia pacjentów z ATTR-CM leczonych megluminianem tafamidisu oszacowano jako dłuższy [6,73 lat, 95% CI=(4,21; 8,34)] w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC [2,85 lat, 95% CI=(2,5; 3,34)]. Szacowany na tej podstawie wzrost oczekiwanej długości życia związany ze stosowaniem megluminianu tafamidisu wyniósł 3,88 roku (95% CI 1,32-5,66). Spośród wszystkich lat życia pacjenci leczeni megluminianem tafamidisu pozostają dłużej we wczesnych stadiach NYHA (tj. klasa I i II), przy czym szacowane długości życia wynoszą 1,83 roku (27,2%) w klasie I NYHA, 2,99 lat (44,4%) w II klasie NYHA, 1,64 roku (24,4%) w III klasie NYHA i 0,27 roku w IV klasie NYHA (4,0%). W porównaniu z pacjentami otrzymującymi SoC, całkowity czas spędzony w I/II klasie NYHA dla pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu był wyższy o 201% (1,60 vs 4,82 lat życia). Ponadto stosowanie megluminianu tafamidisu wiązało się z większą liczbą QALY [5,39 QALY; 95% CI=(3,35; 6,79)] w porównaniu z ramieniem SoC [2,11 QALY; 95% CI=(1,88; 2,42)] u pacjentów z ATTR-CM, co równało się wzrostowi o 3,29 QALY [95% CI=(1,21; 4,74)].

Autorzy badania zaznaczają, że na podstawie wyników symulacji w modelu można oczekiwać, iż megluminian tafamidisu ponad dwukrotnie wydłuży oczekiwaną długość życia i QALY pacjentów z ATTR-CM w porównaniu z SoC, a długoterminowe dane uzupełniające z badania rozszerzonego ATTR-ACT dostarczą dodatkowych informacji mogących potwierdzić te założenia.

Wyniki analizy Rozenbaum 2022 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 40 Wyniki analizy podstawowej i wpływ scenariuszowej analizy wrażliwości na wyniki**

Analiza podstawowa - rozkłady	Lata życia (95% CI)			QALY (95% CI)		
	Megluminian tafamidisu	SoC	Inkrement	Megluminian tafamidisu	SoC	Inkrement
NYHA I/II – Gompertz NYHA III – Weibull	6,73 (4,21-8,34)	2,85 (2,5-3,34)	3,88 (1,32-5,66)	5,39 (3,35-6,79)	2,11 (1,88-2,42)	3,29 (1,21-4,74)
Analizy wrażliwości: rozkłady parametryczne według kohort NYHA						
NYHA I/II - log-logistyczny NYHA III – Weibull	7,52 (6,08-8,3)	4,3 (3,27-5,4)	3,22 (1,44-4,64)	6,03 (4,85-6,76)	2,84 (2,27-3,5)	3,19 (1,85-4,1)
NYHA I/II – Weibull NYHA III – Weibull	7,09 (4,87-8,24)	3,4 (2,75-4,33)	3,69 (1,37-5,12)	5,69 (3,87-6,67)	2,41 (2,02-2,94)	3,27 (1,47-4,36)
NYHA I/II – gamma NYHA III – Weibull	6,95 (3,08-8,69)	4,2 (1,78-8,31)	2,74 (od -2,21 do 6,43)	5,57 (2,45-7,1)	2,81 (1,32-5,03)	2,77 (od -0,67 do 5,32)

Analiza podstawowa - rozkłady	Lata życia (95% CI)			QALY (95% CI)		
	Megluminian tafamidisu	SoC	Inkrement	Megluminian tafamidisu	SoC	Inkrement
NYHA I/II – Gompertz NYHA III – Gompertz	6,65 (4,15-8,24)	2,78 (2,47-3,28)	3,87 (1,34-5,61)	5,33 (3,32-6,71)	2,06 (1,84-2,39)	3,27 (1,21-4,7)
NYHA I/II – Gompertz NYHA III – log-logistyka	7,04 (4,5-8,75)	3,11 (2,69-3,65)	3,93 (1,32-5,78)	5,64 (3,6-7,07)	2,24 (1,97-2,57)	3,4 (1,3-4,86)
NYHA I/II – Gompertz NYHA III – gamma	6,82 (4,18-8,93)	2,96 (2,29-4,12)	3,87 (0,86-6,18)	5,47 (3,34-7,19)	2,16 (1,72-2,84)	3,31 (0,94-5,11)
NYHA I/II – Gompertz NYHA III – G. gamma	7,4 (3,87-10,86)	3,07 (2,52-4,69)	4,33 (0,49-8,02)	5,92 (3,13-8,7)	2,22 (1,88-3,07)	3,7 (0,79-6,56)
Analizy wrażliwości: odsetek przeszczepów						
Przeszczepy obserwowane w badaniu	7,1 (4,62-8,7)	3,28 (2,84-3,97)	3,82 (1,24-5,6)	5,7 (3,67-7,03)	2,45 (2,13-2,91)	3,25 (1,19-4,68)
Analizy wrażliwości: szacunki użyteczności						
Równe użyteczności SoC i tafamidis	6,73 (4,21-8,34)	2,85 (2,5-3,34)	3,88 (1,32-5,66)	5,3 (3,3-6,7)	2,11 (1,88-2,42)	3,19 (1,15-4,66)
Uwzględnienie użyteczności opiekuna	6,73 (4,21-8,34)	2,85 (2,5-3,34)	3,88 (1,32-5,66)	5,39 (3,35-6,79)	2,11 (1,88-2,42)	3,29 (1,21-4,74)
Analizy wrażliwości: klasa NYHA na początku badania						
100% NYHA I/II	8,57 (4,95-10,91)	3,08 (2,64-3,78)	5,49 (1,75-8,04)	6,95 (4,01-8,97)	2,32 (2,02-2,75)	4,62 (1,62-6,7)
100% NYHA III	2,8 (2,19-3,57)	2,36 (1,86-2,97)	0,44 (od -0,41 do 1,34)	2,09 (1,62-2,7)	1,64 (1,31-2,01)	0,45 (od -0,15 do 1,11)

CI – przedział ufności; G. gamma – rozkład uogólniony gamma; NYHA – New York Heart Association; SoC – standard opieki; QALY – lata życia skorygowane o jakość.

## 9.7 Rozenbaum 2022a

Badanie Rozenbaum 2022a miało na celu lepsze zrozumienie wpływu megluminianu tafamidisu na zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ATTR-CM.

Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej doświadczają objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego wymagających kosztownych hospitalizacji. W badaniu klinicznym ATTR-ACT wykazano wpływ megluminianu tafamidisu na częstość hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z ATTR-CM. W analizie post hoc wykorzystano dane z badania ATTR-ACT w celu obliczenia całkowitego obciążenia hospitalizacją z przyczyn sercowo-naczyniowych (w dniach) w zależności od przyjmowanej terapii.

W całej badanej populacji badania ATTR-ACT u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu odnotowano istotnie mniej hospitalizacji z powodu CV w ciągu roku niż u pacjentów otrzymujących placebo. Względna redukcja ryzyka [RRR] wyniosła 0,68 (0,4750 vs. 0,7025,  $p < 0,0001$ ). Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu średnia długość hospitalizacji z powodu CV była krótsza niż w grupie placebo (8,6250 vs. 9,5625 dni). Podsumowując, terapia megluminianem tafamidisu zapobiegła 2,62 dniom hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia przypadającym rocznie na jednego pacjenta.

Analiza podgrup wykazała, że przy wcześniejszym rozpoczęciu leczenia megluminianem tafamidisu roczna liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych była istotnie mniejsza o 52% w porównaniu z placebo (RRR=0,48; 0,3378 vs. 0,7091,  $p < 0,0001$ ). Czas poszczególnych hospitalizacji u pacjentów w klasie I/II według New York Heart Association został średnio zmniejszony o 1,14 dnia, co skutkowało zmniejszeniem rocznej liczby dni hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 3,96 na jednego pacjenta.

U pacjentów z ATTR-CM stosowanie megluminianu tafamidisu wiązało się z mniejszą częstością hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz krótszym czasem pobytu w szpitalu. Autorzy badania wnioskują, że wczesna diagnoza i wdrożenie leczenia megluminianem tafamidisu może jeszcze bardziej zmniejszyć całkowitą liczbę dni hospitalizacji związanych z CV w ciągu roku.

Wyniki analizy Rozenbaum 2022a przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 41. Podsumowanie wskaźnika hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i długości pobytu w badaniu ATTR-ACT, według ramienia leczenia i populacji.**

Parametr	Średni (95% CI) roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu CV na pacjenta	Średni (95% CI) LOS (dni) na hospitalizację z powodu CV
Całkowita populacja		
Megluminian tafamidisu (n = 264)	0,4750 (0,4181; 0,5396)	8,6250 (7,5727; 9,6773)
Placebo (n = 177)	0,7025 (0,6174; 0,7993)	9,5625 (8,3807; 10,7443)
Subpopulacja z wyjściową klasą NYHA I/II		

Parametr	Średni (95% CI) roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu CV na pacjenta	Średni (95% CI) LOS (dni) na hospitalizację z powodu CV
Megluminian tafamidisu (n = 186)	0,3378 (0,2857; 0,3994)	8,5039 (7,1216; 9,8861)
Placebo (n = 114)	0,7091 (0,6078; 0,8274)	9,6410 (8,1482; 11,1339)

CI – przedział ufności; LOS – długość pobytu (ang. *length of stay*)

**Tab. 42. Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu ATTR-ACT.**

Badanie	Porównanie	Megluminian tafamidisu - średnia liczba hospitalizacji	Placebo - średnia liczba hospitalizacji	RRR, p
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych				
ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu vs. placebo	0,4750	0,7025	0,68, p < 0,0001
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych przy wcześniejszym rozpoczęciu leczenia				
ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu vs. placebo	0,3378	0,7091	0,48, p < 0,0001

RRR – Względna redukcja ryzyka

## 9.8 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 przeważającą część pacjentów stanowili biali mężczyźni, podczas gdy pacjenci z dziedziczną ATTR byli zwykle nieco młodszy, 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-O5 nie osiągnęły istotności statystycznej (por. Tab. 43).

**Tab. 43. 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



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

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 megluminianu 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 megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTR typu dzikiego i pacjentów z dziedziczną ATTR.

Zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny po zastosowaniu megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo było porównywalne u pacjentów z ATTR typu dzikiego (29,4%) i dziedziczną ATTR (31,0%), jednak rozbieżność między megluminianem 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 megluminianu 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 megluminianu tafamidisu (w porównaniu z placebo) było bardziej wyraźne u pacjentów z ATTR typu dzikiego niż u pacjentów z dziedziczną ATTR (por. Tab. 44).

**Tab. 44. 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)
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 korzystnie 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. 45).

Tab. 45. 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 subpopula-

cyjach, 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.

## 9.9 Sperry 2023

Autorzy publikacji Sperry 2023 przeprowadzili analizę post hoc randomizowanego badania klinicznego ATTR-ACT. Przeanalizowano dane pacjentów według klasy New York Heart Association dotyczące objawów niewydolności serca na początku leczenia, aby ocenić korzyści dla stanu zdrowia wynikające ze stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo.

Wśród 441 pacjentów w badaniu ATTR-ACT średni wiek (SD) wyniósł 74,3 (7,0) lat; 398 (90%) stanowili mężczyźni, a 43 (10%) – kobiety. Średnie (SD) wyjściowe wyniki KCCQ-OS wyniosły 67,3 (21,4) w grupie megluminianu tafamidisu (n = 264) i 65,9 (21,7) w grupie placebo (n = 177). Pacjenci włączeni do badania z objawami III klasy NYHA zgłaszali niższe wyniki w skali KCCQ-OS i krótszy dystans 6-minutowego marszu oraz wyższe wartości troponiny I i NT-proBNP w porównaniu z pacjentami z objawami I-II klasy NYHA. Nie było znaczących różnic w charakterystyce wyjściowej w obrębie 2 grup leczenia, zarówno w podgrupach klasy I-II, jak i klasy III według NYHA. Częstszą kategorię poprawy wyniku w KCCQ-OS zaobserwowano u osób leczonych megluminianem tafamidisu, niezależnie od klasy NYHA. W przypadku pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu szansa znacznej poprawy wyniku w skali KCCQ-OS po 30 miesiącach była 2,4 razy większa (95% CI = [1,6; 3,4]; p < 001) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Ta poprawa po zastosowaniu megluminianu tafamidisu utrzymywała się u pacjentów z objawami klasy III według NYHA na początku badania. Warto zauważyć, że 35% pacjentów w klasie III według NYHA, którzy żyli po 30 miesiącach przyjmowania megluminianu tafamidisu, zgłosiło poprawę stanu zdrowia związanego z niewydolnością serca w porównaniu z 10% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Zgodnie z dostępnymi danymi KCCQ-OS, u pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu 2,5 razy częściej (95% CI = [1,4; 4,5]; p = 003) uzyskiwano 10-punktową poprawę wyniku w KCCQ-OS w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Wyniki te były podobne w obu grupach pacjentów – z objawami I-II klasy NYHA (iloraz szans [OR] wynoszący 2,4; 95% CI = (1,1; 5,1); p = 0,03) i objawami klasy III NYHA (OR = 2,7; 95% CI = [1,1; 6,6]; p = 0,03).

Pacjenci przyjmujący megluminian tafamidisu przez cały okres badania mieli większe szanse na przeżycie przy stabilnym lub lepszym stanie zdrowia (37% w porównaniu z 15% po 30 miesiącach) w porównaniu z placebo, niezależnie od klasy NYHA.

Wyniki badania Sperry 2023 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 46. Zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach – wszyscy pacjenci.

Zmiana	Megluminian tafamidisu, N (%)	Placebo, N (%)
Zgon lub przeszczep serca	78 (31,5%)	76 (47,8%)

Zmiana	Megluminian tafamidisu, N (%)	Placebo, N (%)
Duży lub bardzo duży spadek	30 (12,1%)	29 (18,2%)
Umiarkowany do dużego spadku	24 (9,7%)	16 (10,1%)
Mały spadek	19 (7,7%)	11 (6,9%)
Bez zmiany	46 (18,6%)	13 (8,2%)
Mała poprawa	16 (6,5%)	6 (3,8%)
Umiarkowana do dużej poprawy	17 (6,9%)	4 (2,5%)
Duża do bardzo dużej poprawy	18 (7,3%)	4 (2,5%)

Brakujące dane: tafamidis 16, placebo 18

**Tab. 47. Zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach – pacjenci z objawami klasy I lub II według NYHA na początku badania.**

Zmiana	Megluminian tafamidisu, N (%)	Placebo, N (%)
Zgon lub przeszczep serca	35 (19,9%)	37 (36,6%)
Duży lub bardzo duży spadek	26 (14,8%)	24 (23,8%)
Umiarkowany do dużego spadku	21 (11,9%)	11 (10,9%)
Mały spadek	15 (8,5%)	10 (9,9%)
Bez zmiany	38 (21,6%)	7 (6,9%)
Mała poprawa	16 (9,1%)	5 (5,0%)
Umiarkowana do dużej poprawy	11 (6,2%)	3 (3,0%)
Duża do bardzo dużej poprawy	14 (8,0%)	4 (4,0%)

Brakujące dane: tafamidis 10, placebo 13

**Tab. 48. Zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach – pacjenci z objawami klasy III według NYHA na początku badania.**

Zmiana	Megluminian tafamidisu, N (%)	Placebo, N (%)
Zgon lub przeszczep serca	43 (59,7%)	39 (67,2%)
Duży lub bardzo duży spadek	4 (5,6%)	5 (8,6%)
Umiarkowany do dużego spadku	3 (4,2%)	5 (8,6%)
Mały spadek	4 (5,6%)	1 (1,7%)
Bez zmiany	8 (11,1%)	6 (10,3%)
Mała poprawa	0 (0%)	1 (1,7%)
Umiarkowana do dużej poprawy	6 (8,3%)	1 (1,7%)
Duża do bardzo dużej poprawy	4 (5,6%)	0 (0%)

Brakujące dane: tafamidis 6, placebo 5

Tab. 49. Poprawa wyniku w skali KCCQ-OS po 30 miesiącach w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Porównanie	Grupa	Mediana czasu obserwacji	OR (95% CI), p
Poprawa wyniku w skali KCCQ-OS				
ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu vs. placebo	Wszyscy pacjenci	30 miesięcy	2,4 (1,6; 3,4), p < 001
10-punktowa poprawa wyniku w skali KCCQ-OS				
ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu vs. placebo	Wszyscy pacjenci	30 miesięcy	2,5 (1,4; 4,5), P = 003
ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu vs. placebo	Pacjenci w klasach I/II NYHA	30 miesięcy	2,4 (1,1; 5,1), p = 0,03
ATTR-ACT	Megluminian tafamidisu vs. placebo	Pacjenci w klasie III NYHA	30 miesięcy	2,7 (1,1; 6,6), p = 0,03

KCCQ-OS – ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; NYHA – ang. *New York Heart Association*; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

## 9.10Vong 2021

Celem publikacji Vong 2021 była analiza danych z badania ATTR-ACT i zbadanie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu lub placebo przy zastosowaniu podejścia modelowego oraz ocena wpływu czynników predykcyjnych/prognostycznych na zależności dawka-reakcja i ekspozycja-reakcja.

Do analizy włączono wszystkich pacjentów w badaniu ATTR-ACT, u których wykonano co najmniej jedną ocenę skuteczności po punkcie wyjściowym (hospitalizacja, wizyta w ramach badania lub data zgonu). Ostateczne zestawy danych obejmowały identyfikację pacjenta, informacje o dawkowaniu, czas występowania zdarzeń będących punktami końcowymi badania, wskaźniki farmakokinetyczne dotyczące ekspozycji na megluminian tafamidisu z uwzględnieniem zmniejszenia dawki i przerwania podawania dawki, demografię i charakterystykę choroby pacjenta. W analizach wykorzystano te same punkty końcowe dotyczące skuteczności, co w analizie pierwotnej: zgon z dowolnej przyczyny (przeszczep serca lub wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca również były traktowane jako zgon) oraz częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 30 miesięcy badania. We wszystkich analizach zastosowano parametryczne rozkłady ryzyka. W celu opisanego skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 30 miesięcy, opracowano modele czasu do zdarzenia (TTE) i powtarzanego TTE (RTTE).

W badaniu ATTR-ACT wzięło udział 441 pacjentów. W 30. miesiącu 70,5% (megluminian tafamidisu) i 57,1% (placebo) pacjentów żyło, zgłoszono 154 zgony; Wystąpiło 495 hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Skumulowane ryzyko zgonu było o 42,1% [95% CI=(24,2; 58,0)] mniejsze w grupie megluminianu tafamidisu niż w grupie placebo, niezależnie od klasy

NYHA; istotnymi predyktorami zmniejszonego ryzyka były genotyp (typ dziki), większa odległość w 6-minutowym teście marszu (6MWT), wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oraz niższy poziom azotu mocznikowego we krwi (BUN) i niższe stężenia peptydów natriuretycznych typu B. Średnie skumulowane ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 30 miesięcy było o 40,8% [95% CI=(31,0; 49,7)] niższe w przypadku megluminianu tafamidisu u pacjentów klasy I/II NYHA. Istotnymi predyktorami zmniejszonego ryzyka były większy dystans w 6MWT, wyższa LVEF oraz niższe stężenia BUN i troponiny I.

Terapia megluminianem tafamidisu zmniejszała śmiertelność i ryzyko hospitalizacji w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTR-CM. Wyjściowe predyktory wyniku były zgodne z sercowo-naczyniowym charakterem choroby i sugerowały, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia może poprawić wyniki.

Podsumowanie wyników analizy Vong 2021 przedstawiono w poniższej tabeli

**Tab. 50 Podsumowanie liczby zgonów, rezygnacji z badania i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych**

Zdarzenie	Placebo (N = 177)	Megluminian tafamidisu 20 mg (N = 88)	Megluminian tafamidisu 80 mg (N = 176)	Megluminian tafamidisu łącznie (N = 264)	Wszyscy pacjenci (N = 441)
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	76 (42,9)	24 (27,3)	54 (30,7)	78 (29,5)	154 (34,9)
Rezygnacja*	50 (28,3)	14 (15,9)	32 (18,2)	46 (17,4)	96 (21,8)
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych					
0	70 (39,5)	46 (52,3)	80 (45,5)	126 (47,7)	196 (44,4)
1	53 (29,9)	22 (25,0)	46 (26,1)	68 (25,8)	121 (27,4)
2	23 (13,0)	10 (11,4)	28 (15,9)	38 (14,4)	61 (13,8)
3	16 (9,0)	5 (5,7)	15 (8,5)	20 (7,6)	36 (8,2)
4	4 (2,3)	2 (2,3)	4 (2,3)	6 (2,3)	10 (2,3)
5	3 (1,7)	2 (2,3)	1 (0,6)	3 (1,1)	6 (1,4)
6	4 (2,3)	0	1 (0,6)	1 (0,4)	5 (1,1)
7	3 (1,7)	0	1 (0,6)	1 (0,4)	4 (0,9)
8	1 (0,6)	1 (1,1)	0	1 (0,4)	2 (0,5)

\*Rezygnacja dotyczy wyłącznie ewidencji hospitalizacji; nie odnotowano rezygnacji podczas ewidencji zgonów

## 10 Analiza wyników fazy przedłużonej

### 10.1 Damy 2020a

W badaniu Damy 2020a zaprezentowano wyniki dodatkowych analiz badania ATTR-ACT<sup>12</sup> i badania fazy przedłużonej (LTE), osobno porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek 80mg i 20 mg megluminianu tafamidisu z placebo, a także zmiany 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<sup>13</sup>.

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.

---

<sup>12</sup> 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).

<sup>13</sup> Nowy preparat w postaci pojedynczej kapsułki jest biorównoważny do 80 mg megluminianu tafamidisu stosowanego w ATTR-ACT. Przejście na tafamidis 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).

Tab. 51. Analiza metodą Finkelsteina-Schoenfelda, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

	Tafamidis 80 mg (N=176)	Tafamidis 20 mg (N=88)	Placebo (N=177)
<i>p</i> w metodzie F-S	0,0030	0,0048	
Żywi pacjenci, n (%) <sup>a</sup>	122 (69,3)	64 (72,7)	101 (57,1)
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 30 miesięcy, PPPY wśród żywych pacjentów w 30. miesiącu	0,339	0,218	0,455
Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	54 (30,7)	24 (27,3)	76 (42,9)
Zgony	46 (26,1)	23 (26,1)	72 (40,7)
Transplantacja sera	6 (3,4)	1 (1,1)	4 (2,3)
Wszczepienie CMAD	2 (1,1)	0	0
Pacjenci, u których wystąpiła hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, n(%)	96 (54,5)	42 (47,7)	107 (60,5)
Roczna częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,49	0,46	0,70
Tafamidis vs. Placebo, RRR (95%CI)	0,70 (0,57-0,85)	0,66 (0,51-0,86)	-
<i>p</i>	0,0005	0,0017	-
Zdarzenia z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	45 (25,6)	19 (21,6)	63 (35,6)
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	37 (21,0)	18 (20,5)	59 (33,3)
Transplantacja sera	6 (3,4)	1 (1,1)	4 (2,3)
Wszczepienie CMAD	2 (1,1)	0	0
Tafamidis vs. placebo, HR (95%CI)	0,69 (0,47-1,01)	0,68 (0,40-1,14)	-
<i>p</i>	0,0579	0,1421	-

CI – przedział ufności; CMAD – urządzenie wspomagające pracę serca; F-S – Finkelstein-Schoenfeld; HR – współczynnik hazardu; PPPY – na pacjenta na rok; RRR – względny współczynnik ryzyka.

<sup>a</sup>Przerwanie leczenia z powodu przeszczepienia serca lub połączonego przeszczepienia serca i wątroby lub z powodu wszczepienia urządzenia CMAD, taktowane było w tej analizie jako zgon.

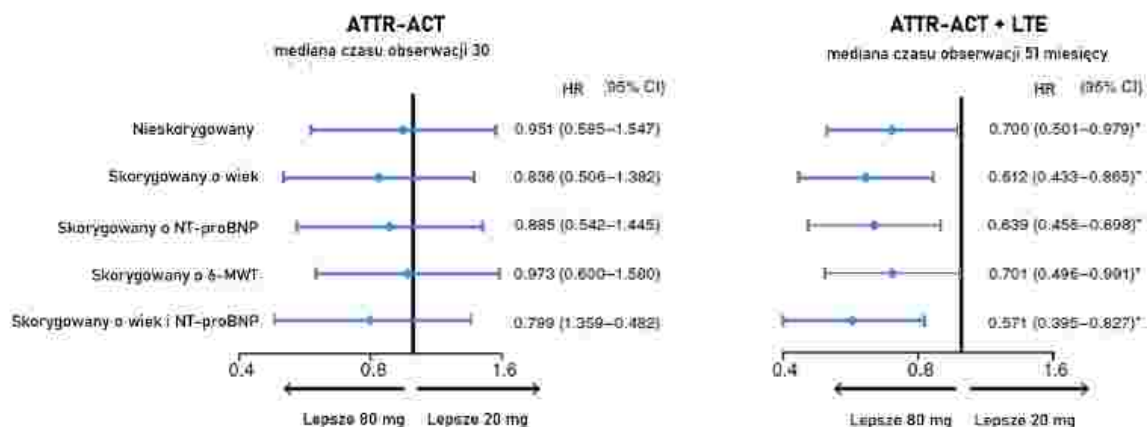
W badaniu ATTR-ACT wykazano, że megluminian tafamidisu jest skutecznym sposobem leczenia ATTR-CM. Dalsza analiza danych z ATTR-ACT, wraz z tymczasowymi danymi z LTE, dostarczyła wskazówek dotyczących optymalnej dawki megluminianu tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM. Przy dłuższej ekspozycji pacjentów (mediana czasu obserwacji 51 miesięcy) 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. 10).

Rys. 10. 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 zmniejszyły 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 zaprojektowane 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 porównaniu 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.

## 10.2 Elliott 2022

W analizie Elliott 2022 oceniano wyniki w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy przyjmowali megluminian tafamidisu w dawce 80 mg w badaniu ATTR-ACT, a następnie kontynuowali leczenie w ramach badania LTE, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu ATTR-ACT przechodzącymi na terapię megluminianem tafamidisu w LTE.

Kohorta badania ATTR-ACT obejmowała 176 pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg i 177 pacjentów otrzymujących placebo. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna tych grup została przedstawiona w Aneksie 8. Pacjenci otrzymujący megluminian tafamidisu w dawce 80 mg byli zwykle starsi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (mediana wieku 76,0 lat vs 74,0 lat). U większości pacjentów stwierdzono ATTRwt (75,9%), z kolei u 24,1% pacjentów rozpoznano ATTRm, przy czym najczęstszą mutacją była Val122Ile. W 30. miesiącu badania ATTR-ACT, przed włączeniem do LTE, u pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono cięższą chorobę niż u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg (Tab. 52). Łącznie 110 pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg kontynuowało leczenie w ramach badania LTE (i nadal otrzymywało tafamidis w dawce 80 mg). Łącznie 82 pacjentów otrzymujących placebo w ramach badania ATTR-ACT zostało włączonych do badania LTE, przy czym 54 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu w dawce 80 mg, a 28 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu w dawce 20 mg. Na dzień odcięcia danych dla tej analizy mediana okresu obserwacji wynosiła 58,5 miesiąca w grupie otrzymującej megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 57,1 miesiąca w grupie otrzymującej placebo i megluminian tafamidisu.

Tab. 52. Charakterystyka pacjentów w 30. miesiącu badania ATTR-ACT.

	Tafamidis	Placebo
6-MWT, metry, średnia (SD)	364,7 (126,1)	333,8 (117,5)
KCCQ-OS, średnia (SD)	69,1 (21,2)	53,4 (24,4)
NT-proBNP, pg/mL, mediana (IQR)	2620,5 (1492,1; 4405,0)	4775,6 (3631,0; 6911,0)

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

Zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 41% u pacjentów stale leczonych tafamidisem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wcześniej placebo [HR = 0,59, 95% CI=(0,44; 0,79)]; p <0,001; Tab. 53). Mediana przeżycia wyniosła 35,8 mie-

sięcy (95% CI=(29,7; 41,1)) w grupie początkowo otrzymującej placebo, a następnie megluminian tafamidisu. Z kolei w grupie otrzymującej megluminian tafamidisu w sposób ciągły mediana przeżycia wynosiła 67,0 miesiące (95% CI=(47,0; N/E)), wysoki stopień cenzurowania danych przed tym punktem czasowym sugeruje, że szacunki mogą ulec zmianie. Krzywe przeżycia dla 2 kohort rozeszły się po około 17 miesiącach (Rys. 11). Wstępny pięcioletni wskaźnik przeżycia wyniósł 53,2% w przypadku pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 32,4% w grupie początkowo otrzymującej placebo.

**Tab. 53. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE.**

	Megluminian tafamidisu przyjmowany w sposób ciągły	Początkowe leczenie placebo, późniejsze przejście na megluminian tafamidisu
Zgon z dowolnej przyczyny, n (%)	79 (44,9)	111 (62,7)
Zgon	70 (39,8)	105 (59,3)
Przeszczep serca	7 (4,0)	6 (3,4)
Wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca	2 (1,1)	0
Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące	67,0 (47,0; N/E)	35,8 (29,7; 41,1)
Pięcioletni wskaźnik przeżycia	0,532	0,324
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny Tafamidisu vs placebo	0,59	
95% CI	0,44-0,79	
Wartość p	<0,00	

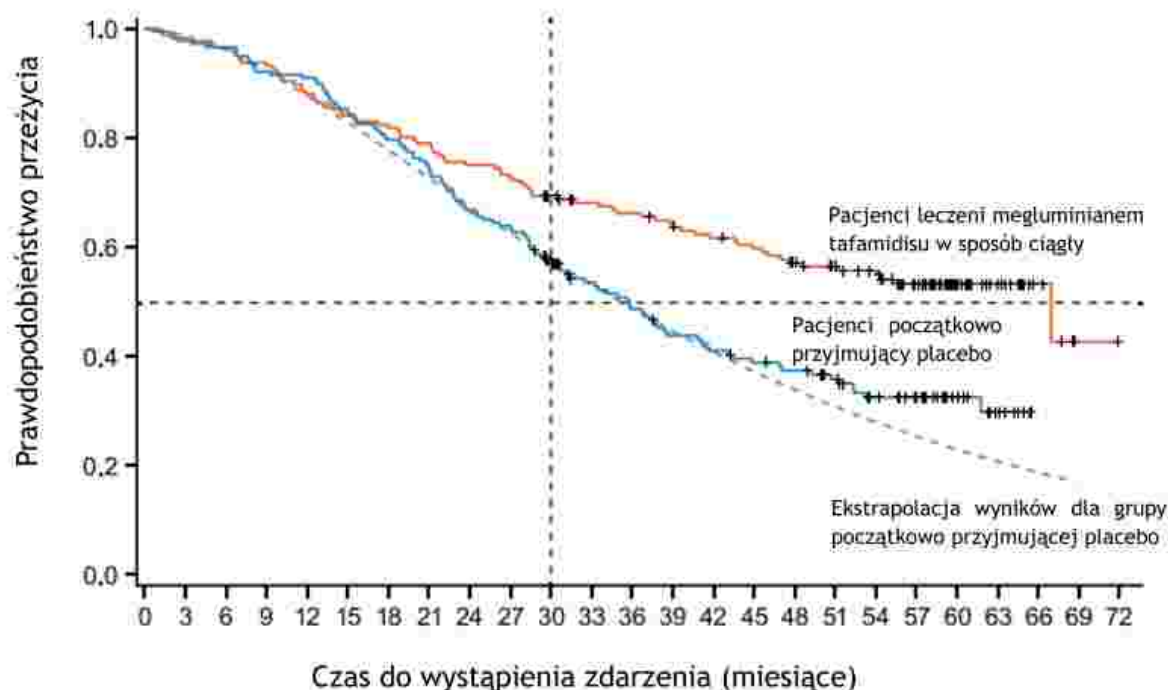
Mediana czasu obserwacji wyniosła 58,5 miesiąca w przypadku grupy stosującej megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 57,1 miesiąca w przypadku grupy początkowo stosującej placebo. Współczynnik ryzyka został obliczony z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem leczenia, genotypu (ATTRwt i ATTRm) i wyjściowej klasyfikacji NYHA (klasy I i II NYHA łącznie oraz klasa III NYHA). W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako zgon.

Data odcięcia danych: 20 marca 2020 r.

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

Po ekstrapolacji wyników dla pacjentów, którzy w badaniu ATTR-ACT przyjmowali placebo i nie kontynuowali leczenia w ramach badania LTE mediana przeżycia całkowitego została oszacowana na 35,2 miesiąca. Krzywa przeżycia dla grupy początkowo otrzymującej placebo, a następnie megluminian tafamidisu w ramach badania LTE odbiegała od ekstrapolowanej krzywej placebo po ~44 miesiącach na korzyść pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w LTE (Rys. 11).

Rys. 11 Krzywe przeżycia w badaniach ATTR-ACT i LTE



Źródło: opracowane na podstawie Elliott 2022.

Wyniki dotyczące śmiertelności były na ogół spójne w podgrupach badania LTE. U pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w sposób ciągły ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny zmniejszyło się o 39% w przypadku podgrupy pacjentów z ATTRwt [HR=0,61, 95% CI=(0,43; 0,87); p=0,006] i o 43% u pacjentów z ATTRm [HR=0,57 95% CI=(0,33; 0,99); p=0,05], w porównaniu z grupą początkowo otrzymującą placebo (Tab. 54). Wstępny wskaźnik przeżycia pięcioletniego u pacjentów z ATTRwt wyniósł 57,8% w przypadku ciągłego leczenia megluminianem tafamidisu i 36,3% w grupie początkowo otrzymującej placebo. U pacjentów z ATTRm wstępny pięcioletni wskaźnik przeżycia wynosił 39,1% w przypadku ciągłego leczenia megluminianem tafamidisu i 20,9% w grupie początkowo otrzymującej placebo. Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny zmniejszyło się o 44% u pacjentów z wyjściową klasą NYHA I lub II [HR=0,56 95% CI=(0,38-0,82); p=0,003] oraz o 35% u pacjentów z wyjściową klasą NYHA III [HR=0,65 95% CI=(0,41-1,01); P = 0,06] w grupie otrzymującej megluminian tafamidisu w sposób ciągły w porównaniu z grupą początkowo otrzymującą placebo (Tab. 55). Wstępny wskaźnik przeżycia pięcioletniego u pacjentów z wyjściową klasą NYHA I lub II wyniósł 61,4% w przypadku ciągłego leczenia megluminianem tafamidisu i 40,3% w grupie początkowo otrzymującej placebo. Z kolei u pacjentów z wyjściową klasą III wg NYHA, wstępny pięcioletni wskaźnik przeżycia wyniósł 35,0% w przypadku ciągłego leczenia megluminianem tafamidisu i 18,0% w grupie początkowo otrzymującej placebo.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT zostały opublikowane wcześniej, a profile bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu w dawkach 80 mg i 20 mg oraz placebo okazały się podobne. W samym badaniu LTE brało udział 164 pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg, a następnie tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg. Częstość występowania i rodzaje zdarzeń niepożądanych (Tab. 56) były podobne lub niższe niż w przypadku megluminianu tafamidisu (80 i 20 mg) lub placebo w badaniu ATTR-ACT. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg lub tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg w LTE.

**Tab. 54. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE według genotypu.**

	Megluminian tafamidisu przyjmowany w sposób ciągły	Początkowe leczenie placebo, późniejsze przejście na megluminian tafamidisu
ATTRwt, n	134	134
Zgon z dowolnej przyczyny, n (%)	54 (40,3)	80 (59,7)
Zgon	51 (38,1)	75 (56,0)
Przeszczep serca	3 (2,2)	5 (3,7)
Wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca	0	0
Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące	67,0 (54,4-N/E)	38,6 (34,1-47,1)
Pięcioletni wskaźnik przeżycia	0,578	0,363
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny megluminian tafamidisu vs placebo	0,61	
95% CI	0,43-0,87	
Wartość p	0,006	
ATTRm, n	42	43
Zgon z dowolnej przyczyny, n (%)	25 (59,5)	31 (72,1)
Zgon	19 (45,2)	30 (69,8)
Przeszczep serca	4 (9,5)	1 (2,3)
Wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca	2 (4,8)	0
Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące	34,6 (21,3-N/E)	23,5 (16,9-30,6)
Pięcioletni wskaźnik przeżycia	0,391	0,209
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny, megluminian tafamidisu vs placebo	0,57	
95% CI	0,33-0,99	
Wartość p	0,05	

Mediana czasu obserwacji w grupie ATTRwt wyniosła 58,3 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 57,5 miesiąca w przypadku grupy początkowo

	Megluminian tafamidisu przyjmowany w sposób ciągły	Początkowe leczenie placebo, późniejsze przejście na megluminian tafamidisu
--	--	---

stosującej placebo. Mediana czasu obserwacji w grupie ATTRm wyniosła 58,9 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 50,1 miesiąca w przypadku grupy początkowo stosującej placebo. Współczynnik ryzyka został obliczony z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem leczenia i wyjściowej klasyfikacji NYHA (klasy I i II NYHA łącznie oraz klasa III NYHA). W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako zgon.

Data odcięcia danych: 20 marca 2020 r.

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

**Tab. 55. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE według klasy NYHA.**

	Megluminian tafamidisu przyjmowany w sposób ciągły	Początkowe leczenie placebo, późniejsze przejście na megluminian tafamidisu
Klasy NYHA I i II	121	114
Zgon z dowolnej przyczyny, n (%)	45 (37,2)	61 (53,5)
Zgon	38 (31,4)	55 (48,2)
Przeszczep serca	6 (5,0)	6 (5,3)
Wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca	1 (0,8)	0
Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące	67,0 (67,0-N/E)	46,9 (36,7-N/E)
Pięcioletni wskaźnik przeżycia	0,614	0,403
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny megluminian tafamidisu vs placebo	0,56	
95% CI	0,38-0,82	
Wartość p	0,003	
Klasa NYHA III	55	63
Zgon z dowolnej przyczyny, n (%)	34 (61,8)	50 (79,4)
Zgon	32 (58,2)	50 (79,4)
Przeszczep serca	1 (1,8)	0
Wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca	1 (1,8)	0
Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące	28,1 (18,8-41,7)	24,1 (19,1-30,1)
Pięcioletni wskaźnik przeżycia	0,350	0,180
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny, megluminian tafamidisu vs placebo	0,65	

	Megluminian tafamidisu przyjmowany w sposób ciągły	Początkowe leczenie placebo, późniejsze przejście na megluminian tafamidisu
95% CI	0,41-1,01	
Wartość p	0,06	

Mediana czasu obserwacji w grupie pacjentów z klasą NYHA I lub II wyniosła 58,5 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 57,4 miesiąca w przypadku grupy początkowo stosującej placebo. Mediana czasu obserwacji w grupie pacjentów z klasą III wg NYHA wyniosła 57,8 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 55,8 miesiąca w przypadku grupy początkowo stosującej placebo. Współczynnik ryzyka został obliczony z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem leczenia i genotypu (ATTRwt i ATTRm). W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako zgon.

Data odcięcia danych: 20 marca 2020 r.

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

**Tab. 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu LTE.**

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Megluminian tafamidisu 80/ Tafamidis 61 mg (N=164)
Dowolne zdarzenie niepożądane	158 (96,3)
Zaburzenia funkcji serca	106 (64,6)
Niewydolność serca	32 (19,5)
Migotanie przedsionków	31 (18,9)
Ostra niewydolność serca	15 (9,1)
Zastońowa niewydolność serca	15 (9,1)
Częstoskurcz komorowy	14 (8,5)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	93 (56,7)
Zapalenie płuc	24 (14,6)
Cellulit	20 (12,2)
Infekcja dróg moczowych	18 (11,0)
Zapalenie oskrzeli	10 (6,1)
Zapalenie nosogardła	10 (6,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	83 (50,6)
Wysięk opłucnowy	31 (18,9)
Duszność	29 (17,7)
Kaszel	28 (17,1)
Krwawienie z nosa	13 (7,9)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	79 (48,2)

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Megluminian tafamidisu 80/ Tafamidis 61 mg (N=164)
Jesień	51 (31,1)
Rozdarcie skóry	12 (7,3)
Zaburzenia żołądka i jelit	78 (47,6)
Zaparcia	21 (12,8)
Nudności	17 (10,4)
Biegunka	12 (7,3)
Wodobrzusze	11 (6,7)
Dysfagia	10 (6,1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	75 (45,7)
Obrzęk obwodowy	23 (14,0)
Zmęczenie	21 (12,8)
Oslabienie	14 (8,5)
Zaburzenia układu nerwowego	72 (43,9)
Zawroty głowy	25 (15,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	72 (43,9)
Podagra	18 (11,0)
Hipokaliemia	17 (10,4)
Hiponatremia	16 (9,8)
Odwodnienie	12 (7,3)
Zmniejszony apetyt	12 (7,3)
Przeciążenie płynem	10 (6,1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	71 (43,3)
Ból kończyny	18 (11,0)
Ból stawów	17 (10,4)
Ból pleców	16 (9,8)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	13 (7,9)
Skurcze mięśni	11 (6,7)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	63 (38,4)
Ostre uszkodzenie nerek	31 (18,9)
Krwimocz	11 (6,7)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	59 (36,0)
Świąd	13 (7,9)

Autorzy badania Elliott 2022 zaznaczają, że u pacjentów początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo w badaniu ATTR-ACT odnotowano gorsze wyniki w zakresie przeżywalności w badaniu LTE niż u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej me-



gluminian tafamidisu od początku badania ATTR-ACT, co podkreśla znaczenie wczesnej diagnozy i leczenia. Niemniej jednak przeżycie wydaje się poprawiać u pacjentów po przejściu na leczenie tafamidisem, co sugeruje, że rozpoczęcie leczenia tafamidisem u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą może nadal zapewniać korzyści w zakresie przeżycia.

# 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. 57).

**Tab. 57. 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. 58).

**Tab. 58. 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 bezpośrednio 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 tafamidisu 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 tafamidisu w dawce 61 mg. Jednak, jak dowiedziono w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 dotyczącym biorównoważności tych preparatów tafamidisu 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 złączonej 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 klinicznego 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 23 stycznia 2024 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), dziesięć opracowań post-hoc (w dziesięciu publikacjach) oraz jedno badanie długoterminowe LTE (w ośmiu publikacjach) odnoszące się do wyników ATTR-ACT. Zidentyfikowano łącznie osiem przeglądów systematycznych oraz trzy raporty HTA dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego. Odnaleziono dwa badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania megluminianu tafamidisu w leczeniu ATTR-CM.

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 megluminianem tafamidisu z placebo, a zatem jakość porównania była wysoka.

W badaniu ATTR-ACT wyniki dla porównania megluminianu tafamidisu i placebo analizowano w populacji ITT, osobno dla łączonej dawki megluminianu tafamidisu oraz placebo. Dodatkowo, w analizie bezpieczeństwa wyniki publikacji Maurer 2018 uzupełniono o dane dostępne na [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) dla megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg.

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.

Łączona analiza danych z ATTR-ACT i LTE, dostarczyła wskazówek dotyczących optymalnej dawki megluminianu tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM. Przy dłuższej ekspozycji pacjentów stwierdzono istotną korzyść w zakresie przeżycia przy stosowaniu megluminianu 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.

W analizie Elliott 2022 oceniano wyniki w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów, którzy przyjmowali megluminian tafamidisu w dawce 80 mg w badaniu ATTR-ACT, a następnie kontynuowali leczenie w ramach badania LTE, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu ATTR-ACT przechodzącymi na terapię megluminianem tafamidisu w LTE. Autorzy badania zaznaczają, że u pacjentów początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo w badaniu ATTR-ACT odnotowano gorsze wyniki w zakresie przeżywalności w badaniu LTE niż u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu od początku badania ATTR-ACT, co podkreśla znaczenie wczesnej diagnozy i leczenia. Niemniej jednak przeżycie wydaje się poprawiać u pacjentów po przejściu na leczenie tafamidisem, co sugeruje, że rozpoczęcie leczenia tafamidisem u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą może nadal zapewniać korzyści w zakresie przeżycia.

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

W przebiegu przeglądu odnaleziono dodatkowo dziesięć badań post-hoc – Elliott 2023, Garcia-Pavia 2024, Li 2020, Li 2022, Miller 2021, Rozenbaum 2022, Rozenbaum 2022a, Rapezzi 2021a, Sperry 2023 i Vong 2021. 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.

W analizie Elliott 2023 oceniano długoterminowe przeżycie u pacjentów z objawami klasy III według New York Heart Association (NYHA) w długoterminowym badaniu LTE będącym fazą przedłużoną badania ATTR-ACT. Analiza wykazała, że śmiertelność z dowolnej przyczyny była niższa wśród pacjentów z objawami klasy III NYHA, którzy otrzymywali megluminian tafamidisu bądź tafamidis nieprzerwanie w badaniu ATTR-ACT i LTE w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo w badaniu ATTR-ACT i tafamidis w badaniu LTE.

W analizie Garcia-Pavia 2024 zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności megluminianu tafamidisu u pacjentów w wieku 80 lat i starszych, którzy wzięli udział w badaniu ATTR-ACT oraz w fazie przedłużonej – LTE. Wyniki analizy wskazują na skuteczność tafamidisu w leczeniu ATTR-CM, zarówno u pacjentów w wieku poniżej 80 lat, jak i u osób w wieku 80 lat i starszych.

W badaniu Li 2022 zaprezentowano analizę post hoc dotyczącą pacjentów z badania ATTR-ACT, u których na początku badania stwierdzono chorobę klasy III NYHA. Wyniki analizy post hoc wskazują, że w badaniu ATTR-ACT prawdopodobnie niedoszacowano wpływu megluminianu tafamidisu na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia, ze względu na błąd wynikający z większej śmiertelności w grupie placebo.

Badanie Miller 2021 miało na celu ocenę przyczyn zgonów i hospitalizacji związanych z CV w badaniu ATTR-ACT, aby uzyskać dodatkowe informacje o progresji ATTR-CM i skuteczności megluminianu tafamidisu w leczeniu tej choroby. Analiza wykazała, że wszystkie predefiniowane przyczyny zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych były rzadsze w przypadku terapii megluminianem tafamidisu niż w przypadku placebo.

Analiza Rozenbaum 2022 miała na celu oszacowanie wpływu terapii megluminianem tafamidisu na przeżycie i lata życia skorygowane o jakość (QALY). Analiza wykazała, że przewidywany średni czas przeżycia pacjentów z ATTR-CM leczonych megluminianem tafamidisu oszacowano jako dłuższy [6,73 lat, 95% CI=(4,21; 8,34)] w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC [2,85 lat, 95% CI=(2,5; 3,34)].

Badanie Rozenbaum 2022a miało na celu lepsze zrozumienie wpływu megluminianu tafamidisu na zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ATTR-CM. W całej badanej populacji badania ATTR-ACT u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu odnotowano istotnie mniej hospitalizacji z powodu CV w ciągu roku niż u pacjentów otrzymujących placebo. Względna redukcja ryzyka wyniosła 0,68 (0,4750 vs. 0,7025,  $p < 0,0001$ ). Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu średnia długość hospitalizacji z powodu CV była krótsza niż w grupie placebo (8,6250 vs. 9,5625 dni). Podsumowując, terapia megluminianem tafamidisu zapobiegła 2,62 dniom hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia przypadającym rocznie na jednego pacjenta.



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.

Autorzy publikacji Sperry 2023 przeprowadzili analizę post hoc randomizowanego badania klinicznego ATTR-ACT. Przeanalizowano dane pacjentów według klasy New York Heart Association dotyczące objawów niewydolności serca na początku leczenia, aby ocenić korzyści dla stanu zdrowia wynikające ze stosowania tafamidisu w porównaniu z placebo. Pacjenci przyjmujący megluminian tafamidisu przez cały okres badania mieli większe szanse na przeżycie przy stabilnym lub lepszym stanie zdrowia (37% w porównaniu z 15% po 30 miesiącach) w porównaniu z placebo, niezależnie od klasy NYHA.

Z kolei celem publikacji Vong 2021 była analiza danych z badania ATTR-ACT i zbadanie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu lub placebo przy zastosowaniu podejścia modelowego oraz ocena wpływu czynników predykcyjnych/prognostycznych na zależności dawka-reakcja i ekspozycja-reakcja. Skumulowane ryzyko zgonu było o 42,1% [95% CI=(24,2; 58,0)] mniejsze w grupie megluminianu tafamidisu niż w grupie placebo, niezależnie od klasy NYHA; istotnymi predyktorami zmniejszonego ryzyka były genotyp (typ dziki), większa odległość w 6-minutowym teście marszu (6MWT), wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oraz niższy poziom azotu mocznikowego (BUN) i niższe stężenia peptydów natriuretycznych typu B we krwi.

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.

Odnaleziono dwa badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania tafamidisu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM.

Takashio 2023 było jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym z udziałem pacjentów, u których w instytucie w Kumamoto zdiagnozowano ATTRwt-CM w okresie od stycznia 2002 r. do września 2022 r. oraz pacjentów z ATTRwt-CM skierowanych z innych szpitali w celu ewentualnego leczenia tafamidisem. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Takashio 2023 był zgon z dowolnej przyczyny, a drugorzędowym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

W grupie leczonej, której mediana okresu obserwacji wynosiła 21 (zakres 0-90) miesięcy, 10 (8%) pacjentów zmarło, a 21 (17%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. W grupie pacjentów nieleczonych tafamidisem podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 27 (zakres 2-146) miesięcy, 40 pacjentów (73%) zmarło, a 37 (67%) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Dodatkowo skonstruowano kohortę, dla której przeprowadzono analizę PSM (ang. Propensity score-matching). Kohorta składała się z 66 pacjentów z ATTRwt-CM i, tak jak cała populacja pacjentów w badaniu, została podzielona na dwie grupy: grupę leczoną tafamidisem i grupę nieleczoną tafamidisem. Według analizy z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa śmiertelność z dowolnej przyczyny była znacząco niższa w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieotrzymującej tafamidisu [współczynnik ryzyka HR = 0,37; 95% CI = (0,15; 0,92); p = 0,03]. Z analizy IPTW (odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia, ang. inverse probability of treatment weighting), wynika, że leczenie tafamidisem zmniejszało śmiertelność z dowolnej przyczyny (HR, 0,31; 95% CI = (0,10; 0,93); p = 0,04) u pacjentów z ATTRwt-CM. Według analizy z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji Coxa odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca był niższy w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieotrzymującej leczenia tafamidisem (HR = 0,48; 95% CI = (0,22; 1,01) p = 0,054).

Wyniki kliniczne pacjentów z ATTRwt-CM leczonych tafamidisem były korzystne w porównaniu z wynikami pacjentów nieprzyjmujących tafamidisu (zarówno w całej kohorcie, jak i w kohortach, dla których przeprowadzono analizę PSM).

Celem badania Ghoneem 2023 było wykorzystanie wielośrodkowej bazy danych powiązanej z Elektroniczną Dokumentacją Medyczną w celu zbadania wyników pacjentów z ATTR-CM leczonych tafamidisem w warunkach rzeczywistych. Autorzy przeprowadzili retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem danych z globalnej bazy Tri-NetX. Pacjenci w wieku > 18 lat z amyloidozą TTR typu dzikiego identyfikowani byli za pomocą kodów ICD-10. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz zaostrzenia niewydolności serca stanowiące zastępczy punkt końcowy dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hospitalizację z dowolnej przyczyny, migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz komorowe zaburzenia rytmu serca.

W 12-miesięcznym okresie obserwacji 38 (9%) pacjentów przyjmujących tafamidis doświadczyło HFE w porównaniu z 58 (13,8%) pacjentami nieprzyjmującymi tafamidisu (OR = 0,62; 95% CI = (0,40; 0,95), p = 0,030). U pacjentów leczonych tafamidisem śmiertelność była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie stosowano tafamidisu (10,7% vs 16,4%; OR = 0,61; 95% CI = (0,40; 0,91), p = 0,016). U pacjentów przyjmujących tafamidis występowało większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych zarówno w przypadku HFE (HR = 0,61; 95% CI = (0,40; 0,92), log-rank p = 0,018), jak i śmiertelności z dowolnej przyczyny (HR = 0,619; 95% CI = (0,425; 0,901), log-rank p = 0,011). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie hospitalizacji z dowolnej przyczyny (OR = 0,824, 95% CI = (0,613; 1,108); p = 0,20), komorowych zaburzeń rytmu (OR = 1,067, 95% CI = (0,709; 1,607); p = 0,745) i migotania/trzepotania przedsionków (OR = 0,889, 95% CI = (0,494; 1,600); p = 0,694) pomiędzy kohortami.

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. 59). 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. 59. Wyniki z badania Falk 2011.**

Punkt końcowy	Populacja	V122I n/N (%) (95%CI)	Mutacja dzikiego typu n/N (%) (95%CI)	Wszyscy pa- cjenci 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 efektywne 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 umożliwiającą 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 rze-

czywistych. Główną różnicą między kohortą a populacją z badania ATTR-ACT był wyższy odsetek pacjentów z dziedziczną ATTR (92% z fenotypem kardiologicznym lub mieszanym) 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,  $SD \pm 10$  lat vs. 78,  $SD \pm 9$ ), 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. 60. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 23.01.2024 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. 61. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 23.01.2024 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. 62. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 23.01.2024 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. 63).

Tab. 63. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Przeglądy systematyczne</b>		
1.	Campbell 2023	Campbell CM, Baiyee CAMT, Almaani S, Bumma N, Sharma N, LoRusso S, Redder E, Bittengle J, Pfund K, Friemer M, Tong M, Kahwash R, Efebera Y, Parikh S, Vallakati A. Targeted Therapeutics for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Am J Ther.</i> 2023 Sep-Oct 01;30(5):e447-e453. doi: 10.1097/MJT.0000000000001296. Epub 2021 Nov 23. PMID: 37713689.
2.	Gertz 2020	Gertz M, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. <i>JAMA.</i> 2020 Jul 7;324:79-89.
3.	Gutiérrez 2019	Gutiérrez H, Pelayo-Negro A, Gómez D, Martín M, Valero Dominguez M. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. <i>Eur J Hosp Pharm.</i> 2020 Jul;27:194-201.
4.	Lamb 2021	Lamb Y. Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2021 Jan;21:113-121.
5.	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. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2020 Oct 20;9(19):e016614.
6.	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. <i>Ann Pharmacother.</i> 2019 Nov 18;54(5):470-477.
7.	Singh 2021	Singh BM, Bohara N, Gautam K, Basnet M, Kc S, Kc B, Raut A, Phudong A, Gautam J. A Systematic Review of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Cureus.</i> 2021 Sep 23;13(9):e18221. doi: 10.7759/cureus.18221. PMID: 34703707; PMCID: PMC8541744.
8.	Wang 2023	Wang J, Chen H, Tang Z, Zhang J, Xu Y, Wan K, Hussain K, Gkoutos GV, Han Y, Chen Y. Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. <i>EclinicalMedicine.</i> 2023 Aug 24;63:102172. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102172. PMID: 37662524; PMCID: PMC10474377.
<b>Raporty HTA</b>		
1.	CADTH 2020	CADTH. Clinical Review Report. TAFAMIDIS (Vyndaqel). April 2020.
2.	IQWiG 2021	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/#english</a> ostatni dostęp: 26.06.2023
3.	SMC 2021	Medicine: tafamidis (brand name: Vyndaqel®)

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Resubmission <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafamidis-vyn-daqel-resub-smc2426/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafamidis-vyn-daqel-resub-smc2426/</a> ostatni dostęp: 26.06.2023

## 16.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 64).

Tab. 64. 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. <i>Heart and Lung</i> . 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. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-SE">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002465-35-SE</a>
3.	CN-02003369		CN-02003369. ATTR-ACT study: breakthrough in the treatment of Transthyretin cardiac amyloidosis. <i>Intervencni a akutni kardiologie</i> . 2019;18(1):45-48.
4.	CN-02005185		CN-02005185. Efficacy of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the ATTR-ACT Trial. <i>Heart &amp; Lung</i> . 2019;48(5):470.
5.	CN-02044703		CN-02044703. Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy. 2013. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994889</a>
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. <i>Eur J Heart Fail</i> . 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 <i>European Heart Journal</i> (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

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			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.	Elliott 2022		Elliott P., Drachman B. M., Gottlieb S. S., Hoffman J. E. Hummel S.L., Lenihan D.J., Ebede B., Gundapaneni B., Li B., Sultan M.B., Shah S.J., Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, Circ Heart Fail, 15 (1): e008193, 2022.
11.	Elliott 2023		Elliott P, Gundapaneni B, Sultan MB, Ines M, Garcia-Pavia P. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. Eur J Heart Fail. 2023 Nov;25(11):2060-2064. doi: 10.1002/ejhf.2974. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37434378.
12.	Garcia-Pavia 2024		Garcia-Pavia P, Sultan MB, Gundapaneni B, Sekijima Y, Perfetto F, Hanna M, Witteles R. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. JACC Heart Fail. 2024 Jan;12(1):150-160. doi: 10.1016/j.jchf.2023.08.032. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37943223.
13.	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):57.
14.	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.
15.	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.
16.	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 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.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
17.	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. <i>Cardiol Ther.</i> 2020 Dec;9:535-540.
18.	Li 2022		Li H., Rozenbaum M., Casey M., Sultan M. B., Estimating the Effect of Tafamidis on Cardiovascular-Related Hospitalization in NYHA Class III Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Presence of Death, <i>Cardiology</i> , 147 (4): 398-405, 2022.
19.	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 AL., 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, <i>N Engl J Med.</i> 2018;13:379(11):1007-1016.
20.	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. <i>Journal of Cardiac Failure.</i> 2018;24(11):813.
21.	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) <i>Journal of Cardiac Failure</i> (2020) 26:10 Supplement (S10).
22.	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). <i>Journal of the American College of Cardiology.</i> 2020;75(11):692.
23.	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]). <i>Am J Cardiol.</i> 2021 Mar 3:S0002-9149(21)00210-1).
24.	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 <i>Circulation</i> (2020) 142:SUPPL 3.
25.	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 <i>Journal of Cardiac Failure</i> (2020) 26:10 Supplement (S64-S65).

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
26.	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. <i>Cardiol Ther.</i> 2020 Dec;9:535-540.
27.	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. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021 Jan 14.
28.	Rozenbaum 2022		Rozenbaum M. H., Garcia A., Grima D., Tran D., Bhambri R., Stewart M., Li B., Heeg B., Postma M., Masri A., Health impact of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: an analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the open-label long-term extension studies, <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes</i> , 8 (5): 529-538, 2022.
29.	Rozenbaum 2022a		Rozenbaum M. H., Tran D., Bhambri R., Nativi-Nicolau J., Annual Cardiovascular-Related Hospitalization Days Avoided with Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> , 22 (4): 445-450, 2022.
30.	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.
31.	Sperry 2023		Sperry BW, Hanna M, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Floden L, Stewart M, Wyrwich KW, Barsdorf AI, Kapadia H, Spertus JA. Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2023 Mar 1;8(3):275-280. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5251. PMID: 36723935; PMCID: PMC9996391.
32.	Vong 2021		Vong C., Boucher M., Riley S., Harnisch L. O., Modeling of Survival and Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalization in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated with Tafamidis, <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> , 21 (5): 535-543, 2021.
33.	Takashio 2023	-	Takashio S, Morioka M, Ishii M, Morikawa K, Hirakawa K, Hanatani S, Oike F, Usuku H, Kidoh M, Oda S, Yamamoto E, Matsushita K, Ueda M, Tsujita K. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>ESC Heart Fail.</i> 2023 Aug;10(4):2319-2329. doi: 10.1002/ehf2.14380. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37073415; PMCID: PMC10375127.
34.	Ghoneem 2023	-	Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, Trachtenberg B, Wechalekar A, Cheng RK, Baron SJ, Nohria A, Lenihan D, Ganatra S, Dani SS. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2023 Jun;48(6):101667. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101667. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36828040.

## 17 Aneks 3. Prace wykluczone

### 17.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 65).

Tab. 65. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Adam RD, Coriu D, Jercan A, Bădeliță S, Popescu BA, Damy T, Jurcuț R. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021 Aug;8(4):2380-2396. doi: 10.1002/ehf2.13443. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34089308; PMCID: PMC8318516.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
2.	Benbrahim M, Norman K, Sanchorawala V, Siddiqi OK, Hughes D. A review of novel agents and clinical considerations in patients with ATTR cardiac amyloidosis. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2021 Feb 19.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
3.	Burton A, Castaño A, Bruno M, Riley S, Schumacher J, Sultan MB, See Tai S, Judge DP, Patel JK, Kelly JW. Drug Discovery and Development in Rare Diseases: Taking a Closer Look at the Tafamidis Story. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2021 Mar 18;15:1225-1243. doi: 10.2147/DDDT.S289772. PMID: 33776421; PMCID: PMC7987260.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
4.	Campbell CM, Zhang K, Lenihan DJ, Witteles R. Developing Therapy for Transthyretin Amyloidosis. <i>Am J Med.</i> 2022 Apr;135 Suppl 1:S44-S48. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.01.002. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35077703.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
5.	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. <i>European Journal of Heart Failure.</i> 2019;21(11):1479-1481.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
6.	Carretero M, Sáez MS, Posadas-Martínez ML, Aguirre MA, Sorroche P, Negro A, Calandra CR, Salutto V, Lautre A, Conti E, León-Cejas L, Reisin R, Nucifora EM, Rugiero M. Guía de práctica clínica de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar [Practice guideline for the treatment of familial amyloid polyneuropathy]. <i>Medicina (B Aires).</i> 2022;82(2):262-274. Spanish. PMID: 35417391.	Niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku hiszpańskim
7.	de Marneffe N, Dulgheru R, Ancion A, Moonen M, Lancellotti P. Cardiac amyloidosis: a review of the literature. <i>Acta Cardiol.</i> 2022 Oct;77(8):683-692. doi: 10.1080/00015385.2021.1992990. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35852493.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
8.	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. <i>J Neurochem.</i> 2020 Nov 6.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
9.	Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. <i>JACC CardioOncol.</i> 2021 Oct 19;3(4):488-505. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.006. PMID: 34729521; PMCID: PMC8543085.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
10.	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. <i>Curr Cardiol Rep.</i> 2020 Aug 8;22(10):106.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
11.	Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2020 Mar 6;117(10):159-166.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
12.	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 <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:15.	brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
13.	Ling H.; Ombengi D.; Campbell C. Efficacy of Tafamidis in transthyretin amyloid Cardiomyopathy: A systematic review. <i>JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy</i> (2020) 3:1 (363).	brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
14.	Lorenzini M, Elliott PM. Tafamidis for the treatment of Transthyretin Amyloidosis. <i>Future Cardiol.</i> 2019 Mar;15:53-61.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
15.	Nawarskas J, Shephard E. Tafamidis: A Novel Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Cardiol Rev.</i> 2020 May/Jun;28:156-160.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
16.	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 phenotype: A case series with literature review. <i>Mol Genet Genomic Med.</i> 2020 Dec 20:e1581.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
17.	Peters S. Editorial: Cardiomyopathies: Current treatment and future options <i>Journal of Clinical Medicine</i> (2020) 9:11 (1-2) Article Number: 3531.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
18.	Plumadore E, Lombardo L, Cabral KP. Pharmacotherapy review: Emerging treatment modalities in transthyretin cardiac amyloidosis. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2022 Jan 5;79(2):52-62. doi: 10.1093/ajhp/zxab356. PMID: 34491302.	brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
19.	Raval M, Siddiq S, Sharma K, Sanghvi L, Jain A, Patel S, Trivedi J, Uttam Chandani K, Patel D, Desai R. A review	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	of recent advances in the diagnosis of cardiac amyloidosis, treatment of its cardiac complications, and disease-modifying therapies. <i>F1000Res.</i> 2023 Feb 20;12:192. doi: 10.12688/f1000research.130285.1. PMID: 36911240; PMCID: PMC9995736.	
20.	Sarswat N. An Orphan Disease No More: Additional Treatment Options for Cardiac Amyloidosis. <i>Journal of Cardiac Failure</i> (2020) 26:9 (760-761).	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
21.	Stern LK, Patel J. Cardiac Amyloidosis Treatment. <i>Methodist DeBakey Cardiovasc J.</i> 2022 Mar 14;18(2):59-72. doi: 10.14797/mdcvj.1050. PMID: 35414852; PMCID: PMC8932359.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
22.	Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax) for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> (2020) 324:5 (505).	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
23.	Teng C, Li P, Bae J.Y, Pan S, Dixon R, Liu Q. Diagnosis and treatment of transthyretin-related amyloidosis Cardiomyopathy <i>Clinical Cardiology</i> (2020) 43:11 (1223-1231).	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
24.	Villanueva E, Carretero M, Aguirre MA, Negro A, Belziti CA, Posadas-Martinez ML, Nucifora EM, Baratta S, Costabel JP, Higa C, Rivas C, Fernández A, Quiroga A, Dumont CA, Volberg VI, Streitenberg GM, Perez de Arana D. Guía de tratamiento farmacológico específico de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina, 2021 [Specific pharmacological treatment guide for transthyretin amyloid cardiomyopathy, 2021]. <i>Medicina (B Aires).</i> 2022;82(2):275-288. Spanish. PMID: 35417392.	Niewłaściwy język publikacji - publikacja w języku hiszpańskim
25.	Yadav JD, Othee H, Chan K, Man D, Belliveau P, Towle J. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-Current and Future Therapies. <i>Ann Pharmacother.</i> 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. 66).

**Tab. 66. 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 <i>Circulation</i> (2020) 142:SUPPL 3.	brak wyników dla badanej interwencji
2.	Antonelli J., Paven E., L'Official G., Lacout M. J. Oger E., Donal E. Evolution and prognostic value of deformations parameters and myocardial work in transthyretin amyloid cardiomyopathy,	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 15 (1): 41, 2023	
3.	Amaka S., Bhattacharya P. T., Maurer M. S., Griffin J., TAFAMIDIS EFFECTIVENESS IN WILD-TYPE TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS BY MAYO STAGING, Journal of the American College of Cardiology, 79 (9): 306, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
4.	Tafamidis and tafamidis meglumine for amyloid cardiomyopathy, Aust Prescr, 44 (4): 139, 2021	niewłaściwy typ publikacji
5.	Bampatsias D, Theodorakakou F, Briasoulis A, Georgiopoulos G, Dimoula A, Papantoniou V, Papantoniou I, Skiadaresi C, Valsamaki P, Repasos E, Petropoulos I, Delialis D, Papatoma A, Koutsis G, Tselegkidi ME, Stamatelopoulos K, Kastritis E, Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy in Greece: Clinical Insights from the National Referral Center, Hellenic Journal of Cardiology, 2023,	brak informacji o dawkowaniu tafamidisu
6.	Bézar 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
7.	Bhambri R., Colavecchia A. C., Bruno M., Chen Y., Alvir J., Roy A., Kemner J., Crowley A., Benjumea D., Gilstrap L., Real-World Characteristics of Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: An Analysis of Electronic Healthcare Records in the United States, Am J Cardiovasc Drugs, 23 (2): 197-206, 2023.	niewłaściwe punkty końcowe
8.	Bonderman D., How to ATTR-ACT the perfect match?, European journal of heart failure, 23 (2): 275-276, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - opracowanie wtórne
9.	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
10.	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
11.	Choi B., Lasica M., Huynh N., Sirdesai S., Nagarethinam M., Ting S., Cooke J., Hare J., Gibbs S., The Increasing Recognition of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CA): Patient Characteristics and Survival in the Australian Context, Heart Lung and Circulation, 31 S103, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
12.	CN-01558781. NCT02791230. Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02791230">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02791230</a> . 2016.	brak wyników badania – badanie w fazie rekrutacji uczestników
13.	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	brak wyników badania

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	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. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000868-42-DE">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000868-42-DE</a> . 2016.	
14.	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
15.	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
16.	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
17.	Dalia T., Acharya P., Chan W. A. N. C. H. I., Sauer A. J., Weidling R., FRITZLEN J, GOYAL A., MILLER D., KNIPPER E, PORTER C.B., SHAH Z., Prognostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients Treated With Tafamidis, Journal of cardiac failure, 27 (11): 1285-1289, 2021	brak informacji o dawkowaniu tafamidisu
18.	Damy T., Bourel G., Slama M., Algalarrondo V., Lairez O., Fournier P., Costa J., Pelcot F., Farrugia A., Durand Zaleski I., Lilliu H., Bartoli M., Fievez S., Rudant J., Coste A., Noirot Cosson C., Squara P.A., Narbeburu M., De Neuville B., Charron P., Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases, Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 15 (1): 47, 2023.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
19.	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
20.	Damy T., Judge DP., Kristen AV., Berthet K., Li H., Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial	niewłaściwa dawka – megluminian tafamidisu w dawce 20 mg

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary Transthyretin amyloidosis. <i>J Cardiovasc Transl Res.</i> 2015;8(2):117-27.	
21.	Dias De Frias A.F, Rodrigues P, Trepá M, Fontes-Oliveira M, Costa R, Campinas A, Hipolito-Reis A, Torres S. Hereditary transthyretin amyloidosis: Predictors of conduction disease <i>European Heart Journal</i> (2020) 41:SUPPL 2 (2111).	brak wyników dla badanej interwencji
22.	Elliott P., Klein A. L., Fernandes F., Gundapaneni B. Sultan M.B., Shah S.J, Tafamidis Reduces The Decline In Longitudinal Strain And Stroke Volume In Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, <i>Journal of cardiac failure</i> , 28 (5): S102-S103, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
23.	Elliott P., Drachman B. M., Gottlieb S. S., Hoffman J. E. Hummel S.L., Lenihan D.J., Ebede B., Gundapaneni B., Li B., Sultan M.B., Shah S.J, Long-term survival in people with transthyretin amyloid cardiomyopathy who took tafamidis: A Plain Language Summary, <i>Future Cardiol</i> , 19 (1): 7-17, 2023.	niewłaściwy typ publikacji
24.	Eslam RB., Öztürk B., Retzl R., Capelle C. D. J., Qin H., Binder C., Dachs T.M., Camuz Ligios L., Duca F., Dalos D., Schrutka L., Alasti F., Kastner J., Vila G., Bonderman D., Impact of Tafamidis and Optimal Background Treatment on Physical Performance in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, <i>Circ Heart Fail</i> , 15 (7): e008381, 2022.	niewłaściwa populacja – brak porównania z placebo
25.	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 Cardiomyopathy. <i>Journal of Cardiac Failure.</i> 2011;17(8 SUPPL. 1):S56.	niewłaściwa dawka – megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
26.	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. <i>Amyloid.</i> 2019;26(sup1):67-68.	niewłaściwa populacja – Val30Met
27.	Fujita T., Inomata T., Kaída 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. <i>Cardiology.</i> 2017;137(2):74-77.	niewłaściwa dawka – megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
28.	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. <i>Journal of Cardiac Failure.</i> 2019;25(8 Supplement):S21.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
29.	Garcia-Pavia P., Fine N., Weissman N. J., Castano A. Gundapaneni B., Sultan M.B., Shah S.J., Patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy may have preserved, mildly reduced, or reduced ejection fraction, <i>European heart journal</i> , 42 (SUPPL 1): 717, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
30.	Gonzalez-Lopez E, Escobar-Lopez L, Obici L, Satori G, Bezard M, Saith SE, AbouEzzeddine OF, Mussinelli R, Gagliardi C, Kharoubi M, Griffin JM, Dispenzieri A, Vilches S, Perlini S, Longhi S, Oghina S, Rivas A, Grogan M, Maurer MS, Damy T, Palladini G, Rapezzi C,	brak wyników dla populacji leczonej tafamidsem

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Garcia-Pavia P. Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. <i>JACC CardioOncol.</i> 2022 Nov 15;4(4):442-454. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.007. PMID: 36444226; PMCID: PMC9700255.	
31.	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. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation</i> (2019) 38:4 Supplement (S204).	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
32.	Hanna M. A., Fine N., Gundapaneni B., Sultan M. B. Witteles R., Improvement in measures of disease progression with tafamidis in the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial (ATTR-ACT), <i>Circulation</i> , 144 (SUPPL 1): 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
33.	Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Sultan MB, Maurer MS. Tafamidis and quality of life in people with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the study ATTR-ACT: A plain language summary. <i>Future Cardiol.</i> 2022 Mar;18(3):165-172. doi: 10.2217/fca-2021-0095. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779246.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
34.	Hirano Y., Ishii T., Matsumoto N., Takata A., Sekijima Y., Ueda M., Ando Y., AN INTERIM ANALYSIS OF ALL-CASE POSTMARKETING SURVEILLANCE OF TAFAMIDIS MEGLUMINE FOR PATIENTS WITH HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS AND PATIENT PROFILE IN JAPAN, <i>Journal of the peripheral nervous system</i> , 27 (SUPPL 1): s12, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
35.	Hoffman J. E., Sultan M. B., Gundapaneni B., Witteles R., Free Light-Chain Levels in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in ATTR-ACT, <i>Blood</i> , 138 3787, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
36.	Hoffman J. E., Gundapaneni B., Sultan M. B., Elliott P., Five-year Survival With Tafamidis In Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, <i>Journal of cardiac failure</i> , 28 (5): S102, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
37.	Hussain K., Macrinici V., Wathen L., Minga I. Gaznabi S., Kwak E., Wang C.H., Pursnani A., Sarswat N., IMPACT OF TAFAMIDIS ON SURVIVAL IN A REAL-WORLD COMMUNITY BASED COHORT, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 79 (9): 517, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
38.	Hussain K, Macrinici V, Wathen L, Balasubramanian SS, Minga I, Gaznabi S, Kwak E, Wang CH, Iqbal SH, Pursnani A, Sarswat N. Impact of Tafamidis on Survival in a Real-World Community-Based Cohort. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2022 Dec;47(12):101358. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101358. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995245.	brak informacji o dawkowaniu tafamidisu
39.	Itzhaki Ben Zadok O., Kornowski R. 18-Month effect of tafamidis on the progression of cardiac amyloidosis evaluated according to a multiparametric expert consensus tool, <i>Acta Cardiologica</i> , 2022.	niewłaściwa populacja – brak porównania z placebo
40.	Kon T., Misumi Y., Nishijima H., Honda M., Suzuki C., Baba M., Inomata Y., Obayashi K., Ando Y., Tomiyama M. Effects of liver	niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	transplantation and tafamidis in hereditary Transthyretin amyloidosis caused by Transthyretin Leu55Pro mutation: a case report. <i>Amyloid</i> . 2015;22(3):203-4.	
41.	Lairez O., Reant P., Habib G., Jeanneteau J. Eicher J.C., Jobbe Duval A., Lequeux B., Bauer F., Bartoli M., Noiro-Cosson C., Rudant J., Kharoubi M., Damy T., Demographic characteristics of the 1902 transthyretin amyloid cardiomyopathy patients treated by tafamidis through the French early access program, <i>European heart journal</i> , 42 (SUPPL 1): 1800, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
42.	Li H., Rozenbaum M. H., Casey M., Sultan M., Estimating treatment effect of tafamidis on hospitalisation in NYHA class III ATTR-CM patients in the presence of death using principal stratification, <i>European heart journal</i> , 42 (SUPPL 1): 829, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
43.	Martyn T, Saef J, Hussain M, Ives L, Kiang A, Estep JD, Collier P, Starling RC, Cremer PC, Tang WHW, Hanna M, Jaber WA. The Association of Cardiac Biomarkers, the Intensity of Tc99 Pyrophosphate Uptake, and Survival in Patients Evaluated for Transthyretin Cardiac Amyloidosis in the Early Therapeutics Era. <i>J Card Fail</i> . 2022 Oct;28(10):1509-1518. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.06.005. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35843490.	nieznana dawka – tafamidis podawany w nieznannej dawce
44.	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 <i>JAMA Cardiology</i> (2020) 5:9 (1066-1067).	niewłaściwy typ publikacji – analiza ekonomiczna
45.	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. <i>Circ Heart Fail</i> . 2015;8(3):519-26.	niewłaściwa dawka – megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
46.	Mehmood M., Bio-Profiling of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, <i>JACC: Heart Failure</i> , 9 (5): 403-404, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
47.	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. <i>J Cardiovasc Transl Res</i> . 2013 Dec;6(6):1011-20.	niewłaściwa dawka – megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
48.	Morbach C, Papagianni A, Ihne-Schubert S, Cejka V, Steinhardt M, Fette G, Held M, Geier A, Einsele H, Frantz S, Knop S, Sommer C, Störk S. Tafamidis for cardiac transthyretin amyloidosis: application in a real-world setting in Germany. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2023 Feb 23. doi: 10.1007/s00392-023-02163-x. Epub ahead of print. PMID: 36820871. Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keoghane D, Sultan MB, Grogan M. Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. <i>ESC Heart Fail</i> . 2021 Oct;8(5):3875-3884. doi: 10.1002/ehf2.13541. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432383; PMCID: PMC8497209.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
49.	Nakamura M, Imamura T, Hori M, Ushijima R, Joho S, Kinugawa K. Initial Experience With Tafamidis Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Circ Rep.</i> 2020 Jul 21;2:420-424.	niewłaściwa populacja – brak porównania z placebo
50.	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 транстриретиновым амилоидозом <i>Nasonova 2020</i> ) 60:3 (155-160).	brak dostępu do publikacji
51.	Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, Grogan M. Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021 Oct;8(5):3875-3884. doi: 10.1002/ehf2.13541. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432383; PMCID: PMC8497209.	brak wyników dla populacji leczonej tafamidisem
52.	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. <i>Int Heart J.</i> 2019;60(6):1441-1443.	nieznana dawka – tafamidis podawany w nieznannej dawce
53.	No autor. Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax) for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>JAMA.</i> 2020 Aug 4;324:505.	niewłaściwy typ publikacji – poglądowy
54.	No autor. Tafamidis (vyndaqel®) and transthyretin amyloid Cardiomyopathy. <i>Prescrire International</i> (2021) 30:222 (9-10).	brak dostępu do publikacji
55.	Ochi Y, Kubo T, Baba Y, Sugiura K, Miyagawa K, Noguchi T, Hirota T, Hamada T, Yamasaki N, Kitaoka H. Early Experience of Tafamidis Treatment in Japanese Patients With Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis From the Kochi Amyloidosis Cohort. <i>Circ J.</i> 2022 Jun 24;86(7):1121-1128. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0965. Epub 2022 May 21. PMID: 35599003.	niewłaściwa populacja - brak porównania z placebo
56.	Oghina S, Josse C, Bézard M, Kharoubi M, Delbarre MA, Eyharts D, Zaroui A, Guendouz S, Galat A, Hittinger L, Fanen P, Teiger E, Mouri N, Montestruc F, Damy T. Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin T Levels in the Natural History of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy and Their Evolution after Tafamidis Treatment. <i>J Clin Med.</i> 2021 Oct 22;10(21):4868. doi: 10.3390/jcm10214868. PMID: 34768388; PMCID: PMC8584290.	niewłaściwa populacja – brak porównania z placebo
57.	Patel R., Steinberg R., Rim A., Brown M. T. Yalamanchili S., Rangaswamy Nandakumar D.R., Bhatt K., Heart Failure Hospitalizations and Mortality Outcomes in PV142I Transthyretin Cardiomyopathy Patients Treated With Tafamidis, <i>Circulation</i> , 146 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
58.	Pavia P. G., Sultan M. B., Gundapaneni B., Sekijima Y., Perfetto F, Ronald Witteles R., EFFICACY OF TAFAMIDIS IN PATIENTS 80 YEARS AND OLDER WITH TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY IN ATTR-ACT, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 81 (8): 337, 2023.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
59.	Prasad M, Kim M, Chandrashekar P, Zhao Y, Fischer KL, Nazer B, Masri A. Evolving epidemiology of transthyretin amyloid cardiomyopathy due to increased recognition in women. <i>Int J Cardiol.</i>	niewłaściwe punkty końcowe

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	2023 Mar 1;374:116-119. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.048. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36587655.	
60.	Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, Boman K, Gundapaneni B, Patterson TA, Schwartz JH, Sultan MB, Maurer MS. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. <i>JACC Heart Fail.</i> 2021 Feb;9(2):115-123. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.011. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309574.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
61.	Rapezzi C, Kristen A.V, Gundapaneni B, Sultan M, Hanna M. Benefits of Tafamidis in patients with advanced transthyretin amyloid Cardiomyopathy <i>European Heart Journal</i> (2020) 41:SUPPL 2 (2115).	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
62.	Retzl 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 <i>European Heart Journal</i> (2020) 41:SUPPL 2 (1029).	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
63.	Retzl 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. <i>European Heart Journal.</i> 2019;40(Supplement 1):494.	niewłaściwa dawka – megluminian tafamidisu w dawce 20 mg
64.	Rene Retzl R., Mann C., Duca F., Dachs T.-M., Binder C., Kronberger C., Dusik F., Camuz Ligios L., Schrutka L., Dalos D., Charwat-Resl S., Kastner J., Badr Eslam R., Bonderman D., Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, <i>European journal of heart failure</i> , 23 (SUPPL 2): 252-253, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
65.	Retzl R., Mann C., Duca F., Dachs T.-M., Binder C., Kronberger C., Schrutka L., Dalos D., Dona C., Kammerlander A., Beitzke D., Charwat-Resl S., Kastner J., Badr Eslam R., Bonderman D., Myocardial Disease, Clinical, Infiltrative Myocardial Disease Cardiac imaging in tafamidis-treatment patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, <i>European heart journal</i> , 42 (SUPPL 1): 1814, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
66.	Rene Retzl R., Wollenweber T., Mann C., Duca F., Dachs T.-M., Binder C., Stojanovic M., Camuz Ligios L., Schrutka L., Dalos D., Charwat-Resl S., Badr Eslam R., Kastner J., Hacker M., Bonderman D., Effects of tafamidis on quantification of myocardial amyloid deposits in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, <i>European journal of heart failure</i> , 23 (SUPPL 2): 253, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - prezentacja
67.	Retzl R., Wollenweber T., Mann C., Duca F., Dachs T.-M., Binder C., Stojanovic M., Camuz Ligios L., Schrutka L., Dalos D., Charwat-Resl S., Badr Eslam R., Kastner J., Hacker M., Bonderman D., Quantification of myocardial amyloid deposition in tafamidis-treated patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, <i>European heart journal</i> , 42 (SUPPL 1): 1811, 2021.	niewłaściwa populacja
68.	Retzl R., Duca F., Binder C., Dachs T.-M., Cherouny B., Camuz Ligios L., Mann C., Schrutka L., Dalos D., Charwat-Resl S., Badr	niewłaściwa populacja



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Eslam R., Kastner J., Bonderman D., Impact of tafamidis on myocardial strain in transthyretin amyloid cardiomyopathy, <i>Amyloid</i> , 30 (1): 127-137, 2023.	
69.	Rosenblum H., Gundapaneni B., Lopez-Charneco M., Sultan M. Burkhoff D., Maurer M.S., TAFAMIDIS DELAYS PROGRESSION OF CARDIAC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS: NON-INVASIVE PRESSURE VOLUME ANALYSIS OF THE ATTR-ACT TRIAL, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 81 (8): 341, 2023.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
70.	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). <i>Virtual ISPOR Europe 2020, Book Series Title:</i>	brak dostępu do publikacji
71.	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). <i>Virtual ISPOR Europe 2020, Book Series Title.</i>	niewłaściwa typ publikacji – poglądowy
72.	Rozenbaum M. H., Ionescu I., Clausen M., Lopez M. Sultan M.B., Attal S., Baseline characteristics of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy enrolled in a tafamidis expanded access programme, <i>European heart journal</i> , 42 (SUPPL 1): 1799, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
73.	Rozenbaum M., Tran D., Li B., Bhambri R. i Postma M., Masri A., Modelling Lifetime Survival Gain In Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy And Baseline NYHA III: An Analysis Of ATTR-ACT And Long Term Extension Study, <i>Journal of cardiac failure</i> , 28 (5): S44, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
74.	Rozenbaum M., Ines M., Young R., Long-Term Time-Varying Survival Treatment Effect in the Presence of Scheduled Switch from Placebo to Active Treatment, <i>Value in health</i> , 25 (1): S275, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
75.	Russo M., Gentile L., Di Stefano V., Di Bella G., Minutoli F., Toscano A., Brighina F., Vita G., Mazzeo A., Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area, <i>Brain Sci</i> , 11 (5): 2021.	niewłaściwa populacja - pacjenci z polineuropatią
76.	Saith S. E., Gamino D., Teruya S., Guadalupe S., Helmke S., De Los Santos J., Goldsmith J., Rosenblum H., Griffin J., Maurer M., Factors associated with changes in serum transthyretin after treatment with tafamidis and outcomes in transthyretin cardiac amyloidosis, <i>Amyloid</i> , 28 (4): 267-268, 2021.	niewłaściwe punkty końcowe
77.	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 <i>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:</i>	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
78.	Sarkar A., Miranda D., Sleiman J., Liang H., Ives L., Asher C.R., Hanna M.A., Wolinsky D.G., DOES TAFAMIDIS BENEFIT OCTOGENARIANS WITH TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY? ANALYSIS OF THE CLEVELAND CLINIC AMYLOID REGISTRY, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 79 (9): 300, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
79.	Schumacher J., Gundapaneni B., Riley S., Keohane D. See Tai S., Sultan M., EVALUATION OF TRANSTHYRETIN TETRAMER STABILIZATION AND TTR PLASMA CONCENTRATIONS IN THE TAFAMIDIS IN TRANSTHYRETIN CARDIOMYOPATHY CLINICAL TRIAL (ATTR-ACT), <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 77 (18): 525, 2021.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
80.	Sperry B. W., Hanna M. A., Nativi-Nicolau J., Maurer M. S. Stewart M., Wyrwich K., Barsdorf A., Kapadia H., Floden L., Spertus J.A., HEALTH STATUS IN PATIENTS WITH ATTR CARDIAC AMYLOIDOSIS RECEIVING TAFAMIDIS: RESPONDER ANALYSES FROM ATTR-ACT, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 79 (9): 304, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
81.	Sperry B. W., Sultan M. B., Gundapaneni B., Tai S. S. Witteles R., EFFECT OF TAFAMIDIS ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY IN ATTR-ACT, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 81 (8): 336, 2023.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
82.	Sperry B. W., Hanna M., Maurer M. S., Nativi-Nicolau J. Lysbeth Floden, PhD6; Michelle Stewart, PhD7; Kathleen W. Wyrwich, PhD7; Alexandra I. Barsdorf, PhD6; Heli Kapadia, MPH6; John A. Spertus, MD, MPH1,2., Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial, <i>JAMA Cardiol</i> , 8 (3): 275-280, 2023.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
83.	Tian Z.,Zhang S., Update of tafamidis for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis, <i>Chinese Journal of Cardiology</i> , 49 (4): 314-317, 2021.	niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku chińskim
84.	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 <i>Journal of Cardiac Failure</i> (2020) 26:10 Supplement (S132-S133).	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
85.	Ye F., Pu M., Rodriguez C., Callahan K. Seals A., Vasu S., Jao G., Risk Factors Associated with One Year Mortality from the Time of Cardiac Amyloid Diagnosis, <i>Journal of heart and lung transplantation</i> , 41 (4): S218-S219, 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
86.	Zhang J., Bhattacharya P. T., Teruya S., Helmke S., Maurer M.S., Longitudinal Analysis of Cardiac Biomarkers and Renal Function in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Association With Mortality and Tafamidis Use, <i>Circulation</i> , 146 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt

## 18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 67 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 67. 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. <i>randomised controlled trial</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trail</i> ).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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 Wzmoczonego 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 hepatoksycyzość, toksycyzość 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 <sup>®)</sup> [Uppsala Monitoring Centre].

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

### Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

### Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

### Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

### Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

### Sposób potraktowania brakujących danych

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , 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 – nieznanne 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 badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie<sup>14</sup>; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć 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.

---

<sup>14</sup> 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 jakiegokolwiek 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 odchyłeń 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 włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
  - wyjaśnienie dla włączenia 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 porozumienie (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 ekstrakowania 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 jakiegokolwiek 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.

## 22Aneks 8. Charakterystyka badań włączonych 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 oraz w badaniach Takashio 2023 i Ghoneem 2023 (por. Tab. 68).

Tab. 68. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
ATTR-ACT	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>pacjenci między 18 a 90 r.ż,</li><li>kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych (np. aspiracja tłuszczu, przewód pokarmowy, gruczoły ślinowe lub szpik kostny),</li><li>pacjenci bez ATTRm, u których stwierdzono obecność białka prekursorowego transtyretyny na podstawie analizy immunohistochemicznej, scyntygrafii lub spektrometrii masowej,</li><li>zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii,</li><li>grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm,</li><li>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,</li><li>poziom NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg na mililitr,</li><li>wynik testu 6MWT przekraczający 100 m,</li><li>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,</li><li>pacjenci, którzy chcą i są w stanie przestrzegać zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badawczych,</li><li>udokumentowana kardiomiopatia amyloidowa TTR, zgodnie z obowiązującym w danej instytucji standardem postępowania, co definiuje się jako:<ul style="list-style-type: none"><li>a. kardiomiopatia amyloidowa TTR dziedziczna definiowana przez wszystkie poniższe cechy:<ul style="list-style-type: none"><li>a. obecność mutacji w genie TTR związanej z kardiomiopatią i występowanie fenotypu kardiomiopatii (np. historia zastoinowej niewydolności serca),</li></ul></li></ul></li></ul>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. dowody zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym z grubością ściany przegrody międzykomorowej w stanie końcoworozkurczowym &gt; 12 mm,</li> <li>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).</li> </ul> <p>b. Kardiomiopatia amyloidowa TTR typu dzikiego, definiowana przez wszystkie poniższe cechy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. brak mutacji w genie TTR,</li> <li>b. dowody zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym z grubością ściany przegrody międzykomorowej w stanie końcoworozkurczowym &gt; 12 mm,</li> <li>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),</li> <li>d. identyfikacja białka prekursorowego TTR za pomocą spektrometrii masowej.</li> </ul> <p>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.</p> <p>osoba badana musi być w stanie czytać w języku ojczystym i samodzielnie wypełniać kwestionariusze,</p> <p>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,</p> <p>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 uznawana jako będąca w wieku rozrodczym, jeśli w opinii badacza jest biologicznie zdolna do posiadania dzieci i jest aktywna seksualnie),</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR-CM,</p> <p>niewydolność serca klasy IV w skali NYHA (objawy wskazujące na IV klasę NYHA w trakcie wizyty przesiewowej),</p> <p>amyloidoza łańcuchów lekkich lub amyloidoza wtórna,</p> <p>przebyty przeszczep wątroby lub serca,</p> <p>wszczepione urządzenie wspomagające pracę serca,</p> <p>wcześniejsze leczenie tafamidem,</p> <p>niewydolność nerek wymagająca dializoterapii i/lub eGFR &lt;25 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała</p> <p>poziom aminotransferaz wątrobowych przekraczający dwukrotność górnej granicy zakresu referencyjnego,</p> <p>poważne niedożywienie zdefiniowane przez zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (mBMI) &lt;600,</p> <p>ocena echokardiograficzna podczas badania przesiewowego, uznana za niemożliwą do zinterpretowania przez czytnik echokardiogramu dla pomiaru grubości ścian,</p>



Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>stosowanie niedozwolonych w protokole niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją;</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Dozwolone leki z grupy NLPZ to: kwas acetylosalicylowy, etodolak, ibuprofen, indometikon, ketoprofen, nabumeton, naproksen, nimesulid, piroksykam i sulindak. sulindak.</li> <li>Zabronione jest jednoczesne stosowanie naparstnicy i blokerów kanału wapniowego, ponieważ wiążą się one z włóknami amyloidu i mogą prowadzić do nasilenia toksyczności.</li> </ol> <p>pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat stwierdzono nadużywanie narkotyków lub alkoholu, które w opinii badacza mogłyby zakłócać przestrzeganie procedur badania lub wizyt kontrolnych,</p> <p>pacjenci wymagający leczenia blokerami kanału wapniowego lub naparstnicą.</p> <p>dotądnie wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), wirusowego zapalenia wątroby typu C (anty-HCV) lub HIV,</p> <p>zatrzymanie moczu wymagające samocewnikowania,</p> <p>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,</p> <p>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,</p> <p>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,</p> <p>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,</p> <p>trwale 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,</p> <p>pacjenci z udokumentowanym, wynikami enzymów sercowych i zmian w EKG, wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego.</p>
Takashio 2023	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>pacjenci, u których w instytucie w Kumamoto zdiagnozowano ATTRwt-CM w okresie od stycznia 2002 r. do września 2022 r. oraz pacjenci z ATTRwt-CM skierowani z innych szpitali w celu ewentualnego leczenia tafamidisem.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>uczestnicy badań klinicznych dotyczących nowych terapii w ATTRwt-CM;</p> <p>pacjenci z przedklinicznym ATTRwt-CM niespełniający kryteriów podawania tafamidisu w Japonii;</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	pacjenci oczekujący na zaświadczenie o przyjęciu do programu skierowanego do osób z nieuleczalnymi chorobami oraz pacjenci, którym przepisano tafamidis w innym ośrodku
Ghoneem 2023	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci wieku powyżej 18 lat z amyloidozą TTR typu dzikiego i niewydolnością serca zidentyfikowani w sieci badawczej Tri-NetX przy użyciu kodów ICD-10, zarówno leczeni jak i nieleczeni tafamidisem.

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.

## 22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do badań ATTR-ACT, Takashio 2023 oraz Ghoneem 2023 (por. Tab. 69, Tab. 70 i Tab. 71).

Tab. 69. 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 [pg/ml]	Średnia	2995,9	3161,0
	Zakres międzykwartyłowy	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.

Tab. 70. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania Takashio 2023.

	Cała kohorta (n = 180)			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM (n = 66)			
	Grupa leczona tafamidisem (n = 125)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 55)	p	Grupa leczona tafamidisem (n = 33)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 33)	p	SMD
Wiek, lata	75,6 ± 5,3	78,9 ± 6,4	<0,01	77,3 ± 6,8	77,0 ± 5,6	0,86	0,04
Mężczyźni, n (%)	110 (88%)	48 (87%)	0,89	30 (91%)	27 (82%)	0,48	0,27
Migotanie przedsionków, n (%)	69 (55%)	29 (53%)	0,76	17 (52%)	15 (46%)	0,81	
Wcześniejsze hospitalizacje z powodu niewydolności serca, n (%)	44 (35%)	25 (46%)	0,19	12 (36%)	15 (46%)	0,62	

	Cała kohorta (n = 180)			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM (n = 66)			
	Grupa leczona tafamidisem (n = 125)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 55)	p	Grupa leczona tafamidisem (n = 33)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 33)	p	SMD
Klasa NYHA, n (%)							
I	16 (13%)	7 (13%)		5 (15%)	5 (15%)		
II	68 (54%)	25 (46%)		16 (49%)	18 (55%)		
III	41 (33%)	22 (40%)		12 (36%)	9 (27%)		
IV	0 (0%)	1 (2%)		0 (0%)	1 (3%)		
Klasa NYHA ≥ III, n (%)	41 (33%)	23 (42%)	0,24	12 (36%)	10 (30%)	0,60	
Badania krwi							
hs-cTnT, ng/ml	0,055 (0,037-0,082) (n = 124)	0,069 (0,041-0,112) (n = 49)	0,03	0,067 (0,043-0,102) (n = 33)	0,052 (0,036-0,091) (n = 33)	0,27	0,18
hs-cTnT > 0,05 ng/ml, n/ogółem (%)	68/124 (55%)	33/49 (67%)	0,13	24/33 (73%)	18/33 (69%)	0,13	
BNP, pg/ml	187 (112-282)	329 (211-475)	<0,01	246 (208-469)	274 (157-427)	0,82	0,09
BNP > 250 pg/ml, n (%)	38 (30%)	37 (67%)	<0,01	16 (49%)	19 (58%)	0,46	
Sód, mEq/l	139,5 ± 2,6	139,6 ± 2,7	0,76	139,3 ± 2,6	139,7 ± 2,7	0,52	
Kreatynina, mg/dL	1,09 ± 0,30	1,24 ± 0,71	0,049	1,08 ± 0,22	1,10 ± 0,31	0,70	
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	52,7 ± 14,0	48,6 ± 16,6	0,09	52,1 ± 11,2	50,9 ± 13,4	0,70	0,10
eGFR < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	37 (30%)	24 (44%)	0,07	9 (27%)	11 (33%)	0,59	
Hemoglobina, g/dl	13,9 ± 1,8	12,9 ± 1,7	0,001	13,7 ± 1,9	13,2 ± 1,7	0,21	0,31

	Cała kohorta (n = 180)			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM (n = 66)			
	Grupa leczona tafamidisem (n = 125)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 55)	p	Grupa leczona tafamidisem (n = 33)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 33)	p	SMD
Ocena ryzyka (0/1/2/3)	43/35/30/16 (n = 124)	6/12/19/12 (n = 49)		7/10/9/7 (n = 33)	6/11/11/5 (n = 33)		
Grupa z wysokim wynikiem (wskaźnik ryzyka ≥ 2), n/ogółem (%)	46/124 (37%)	31/49 (63%)	0,002	16/33 (49%)	16/33 (63%)	1,00	
<b>Parametry echokardiogramu</b>							
LVDd, mm	40,9 ± 5,6	43,0 ± 7,7	0,048	42,8 ± 8,4	41,8 ± 4,6	0,53	
LVDs, mm	32,0 ± 6,5	32,1 ± 7,3	0,96	31,6 ± 7,5	33,0 ± 5,9	0,39	
IVSd, mm	15,8 ± 2,3	16,1 ± 3,0	0,44	16,2 ± 2,2	16,3 ± 3,3	0,90	
LVPWd, mm	16,1 ± 2,7	15,9 ± 3,0	0,66	16,2 ± 1,7	16,2 ± 3,5	0,94	
LVEF, %	50,4 ± 10,2	50,5 ± 10,7	0,92	48,9 ± 10,2	51,6 ± 10,8	0,29	
LV-GLS (%)	-8,5 ± 2,8	-8,9 ± 3,0	0,41	-8,7 ± 2,7	-9,4 ± 3,4	0,43	
Koniuszkowe LS (%)	-12,7 ± 4,3	-13,6 ± 5,2	0,26	-13,4 ± 4,8	-14,2 ± 5,4	0,50	
Środkowe LS (%)	-6,9 ± 3,9	-7,2 ± 3,7	0,60	-7,0 ± 4,5	-7,3 ± 4,4	0,79	
Podstawne LS (%)	-4,8 ± 2,7	-4,5 ± 2,7	0,58	-4,3 ± 2,0	-5,0 ± 3,1	0,33	
<b>Parametry CMR</b>							
ECV (%)	57,3 ± 12,9 (n = 76)	54,0 ± 14,8 (n = 13)	0,42	61,3 ± 14,1 (n = 15)	49,9 ± 11,2 (n = 10)	0,04	
Natywna wartość T1 (ms)	1426 ± 54 (n = 82)	1424 ± 50 (n = 14)	0,87	1429 ± 39 (n = 16)	1421 ± 53 (n = 11)	0,74	
<b>Leczenie</b>							
RAS-I, n (%)	64 (51%)	30 (55%)	0,68	15 (46%)	17 (52%)	0,62	

	Cała kohorta (n = 180)			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM (n = 66)			
	Grupa leczona tafamidisem (n = 125)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 55)	p	Grupa leczona tafamidisem (n = 33)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 33)	p	SMD
MRA, n (%)	43 (34%)	21 (38%)	0,63	13 (39%)	11 (33%)	0,61	
Beta-blokery, n (%)	27 (22%)	17 (31%)	0,18	7 (21%)	10 (30%)	0,40	
Díuretyki, n (%)	97 (78%)	49 (89%)	0,07	27 (82%)	29 (88%)	0,49	

BNP – peptyd natriuretyczny typu B; CMR – rezonans magnetyczny serca (ang. *cardiovascular magnetic resonance*); ECV – kardiowersja elektryczna; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); hs-cTnT – wysokoczula troponina sercowa T (ang. *high-sensitive cardiac troponin T*); IVSd – wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (ang. *intraventricular septum diastolic diameter*); LS – odkształcenie podłużne (ang. *longitudinal strain*); LVdD – rozkurczowy wymiar lewej komory (ang. *left ventricular diastolic diameter*); LVdS – rozkurczowy wymiar lewej komory (ang. *left ventricular systolic diameter*); LVEF – frakcja wyrzutowa (ang. *left ventricle ejection fraction*); LV-GLS – odkształcenie podłużne mięśnia lewej komory (ang. *left ventricular global longitudinal strain*); LVPWd – grubość ściany tylnej lewej komory; MRA – antagonisty receptora aldosteronowego (ang. *aldosterone receptor antagonists*); n – liczba badanych; RAS-I – inhibitory układu renina-angiotensyna (ang. *renin-angiotensin system inhibitor*)

Tab. 71. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania Ghoneem 2023.

Parametr	Cała kohorta			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM		
	Grupa leczona tafamidem (n = 553)	Grupa nieleczona tafamidem (n = 809)	p	Grupa leczona tafamidem (n = 421)	Grupa nieleczona tafamidem (n = 421)	p
<b>Dane demograficzne</b>						
Wiek, lata	77,3 ± 8,3	75,2 ± 9,7	0,238	76,8 ± 8,6	76,2 ± 9,0	0,061
Mężczyźni, n (%)	485 (87,7)	654 (80,8)	0,189	361 (85,7)	365 (86,7)	0,028
Biała, n (%)	375 (67,8)	456 (56,4)	0,238	268 (63,7)	270 (64,1)	0,010
Czarna, n (%)	101 (18,3)	235 (29,0)	0,256	90 (21,4)	87 (20,7)	0,017
Hiszpańska lub latynoska, n (%)	10 (1,8)	17 (2,1)	0,021	10 (2,4)	10 (2,4)	<0,001
<b>Choroby współistniejące, n (%)</b>						
Nadciśnienie tętnicze	409 (74)	531 (65,6)	0,182	302 (71,7)	307 (72,9)	0,027
Choroba niedokrwienna serca	309 (55,9)	414 (51,2)	0,094	225 (53,4)	224 (53,2)	0,005
Migotanie i trzepotanie przedsionków	364 (65,8)	421 (52,0)	0,283	259 (61,5)	256 (60,8)	0,015
Cukrzyca	134 (24,2)	213(26,3)	0,048	103 (24,5)	108 (25,7)	0,027
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 ± 4,9 (241)	27,7 ± 5,3 (464)	0,162	27,1 ± 5,1 (175)	26,7 ± 5,0 (228)	0,080
Hipertlipidemia	339 (61,3)	435 (53,8)	0,153	246 (58,4)	248 (58,9)	0,010
Przewlekła choroba nerek	245 (44,3)	313 (38,7)	0,114	176 (41,8)	188 (44,7)	0,058
Choroby tarczycy	116 (21,0)	147 (18,2)	0,071	77 (18,3)	86 (20,4)	0,054
Polineuropatie i inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego	151 (27,3)	203 (25,1)	0,050	109 (25,9)	112 (26,6)	0,016



Parametr	Cała kohorta			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM		
	Grupa leczona tafamidem (n = 553)	Grupa nieleczona tafamidem (n = 809)	p	Grupa leczona tafamidem (n = 421)	Grupa nieleczona tafamidem (n = 421)	p
Mononeuropatie kończyny górnej	162 (29,3)	204 (25,2)	0,092	113 (26,8)	111 (26,4)	0,011
Leki, n (%)						
Leki antyagregacyjne	328 (59,3)	402 (49,7)	0,194	244 (58,0)	246 (58,4)	0,010
Statyny	337 (60,9)	395 (48,8)	0,245	236 (56,1)	241 (57,2)	0,024
Beta-blokery	361 (65,3)	445 (55,0)	0,211	266 (63,2)	261 (62,0)	0,025
Blokery kanału wapniowego	178 (32,2)	247 (30,5)	0,036	135 (32,1)	142 (33,7)	0,035
Inhibitory konwertazy angiotensyny	207 (37,4)	247 (30,5)	0,146	149 (35,4)	155 (36,8)	0,030
Inhibitory angiotensyny II	159 (28,8)	216 (26,7)	0,046	121 (28,7)	117 (27,8)	0,021
Leki moczopędne	459 (83,0)	530 (65,5)	0,408	330 (78,4)	326 (77,4)	0,023
Leki antyarytmiczne	349 (63,1)	396 (48,9)	0,288	242 (57,5)	258 (61,3)	0,077
Naparstnica	51 (9,2)	53 (6,6)	0,099	38 (9,0)	37 (8,8)	0,008
Antykoagulanty	398 (72,0)	460 (56,9)	0,320	282 (67,0)	286 (67,9)	0,020
Insulina	91 (16,5)	150 (18,5)	0,055	79 (18,8)	85 (20,2)	0,036
Leki przeciwhipoglikemiczne	141 (25,5)	185 (22,9)	0,061	102 (24,2)	110 (26,1)	0,044
Leki przeciwnowotworowe	57 (10,3)	74 (9,1)	0,039	45 (10,7)	45 (10,7)	<0,001
Badania laboratoryjne						
Kreatynina (mg/dL)	1,8 ± 6,8	1,7 ± 4,8	0,017	1,5 ± 0,8	1,8 ± 5,7	0,067
LDL (mg/dL)	76,9 ± 31,5	81,8 ± 32,9	0,153	78,8 ± 32,4	79,9 ± 31,6	0,035
BNP (ng/mL)	1684,8 ± 4900,6	788,1 ± 1576,6	0,246	1365,3 ± 3276,9	1015,8 ± 2084,8	0,02

Parametr	Cała kohorta			Kohorta dla której przeprowadzono analizę PSM		
	Grupa leczona tafamidisem (n = 553)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 809)	p	Grupa leczona tafamidisem (n = 421)	Grupa nieleczona tafamidisem (n = 421)	p
NT-proBNP (ng/mL)	4521,6 ± 6119,7	6217,8 ± 8622,2	0,227	4336,4 ± 5432,6	5876,6 ± 6744,5	0,01
HbA1c (mg/dl)	6,1 ± 1,1	6,2 ± 1,2	0,016	6,2 ± 1,1	6,2 ± 1,2	0,010
LVEF (%)	42,7 ± 19,9	44,8 ± 15,5	0,118	44,8 ± 17,7	46,0 ± 16,0	0,073
LVEF <40%	51	61	0,061	27	29	0,019

Wartości są wyrażone jako średnia ± SD lub n(%).

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny; BMI – wskaźnik masy ciała; HbA1c – hemoglobina glikowana A1c; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; NT- proBNP – N-końcowy prohormon mózgowego peptydu natriuretycznego.

Charakterystykę pacjentów porównano między 2 kohortami (pacjentami leczonymi tafamidisem i nieleczonymi) przed i po PSM.

## 22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 72, Tab. 73 oraz Tab. 74 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 72. 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		

Tab. 73. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu Takashio 2023.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Pacjenci leczeni tafamidisem	Do badania włączono 13 pacjentów biorących udział w badaniu ATTR-ACT, którym przepisano tafamidis przed jego zatwierdzeniem w Japonii. Spośród uczestników ATTR-ACT trzech pacjentów otrzymywało placebo, dwóch otrzymywało megluminian tafamidisu w dawce 80 mg i dwóch otrzymywało megluminian tafamidisu w dawce 20 mg od pierwszej połowy 2015 r. Po włączeniu do badania fazy przedłużonej rozpoczynającego się w styczniu 2019 r., pacjenci leczeni do tamtej pory megluminianem tafamidisu w dawce 20 mg bądź 80 mg zaczęli otrzymywać tafamidis w formie wolnego kwasu w dawce 61 mg. Dziewięciu uczestników długoterminowego badania fazy przedłużonej otrzymywało tafamidis w dawce 61 mg od grudnia 2018 r. Po zatwierdzeniu tafamidisu w leczeniu ATTR-CM w Japonii, terapię tafamidisem w postaci wolnego kwasu w dawce 61 mg zmieniono na megluminian tafamidisu w dawce 80 mg.  W sumie 55 pacjentów z ATTRwt-CM nie było leczonych tafamidisem (grupa nieleczona tafamidisem).	Mediana czasu obserwacji dla grupy leczonej tafamidisem wynosiła 21 miesięcy (zakres wynoszący 0-90 miesięcy)
Pacjenci nieleczeni tafamidisem		Mediana czasu obserwacji dla grupy nieleczonej tafamidisem wynosiła 27 miesięcy (zakres wynoszący 2-146 miesięcy)

Tab. 74. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu Ghoneem 2023.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Pacjenci leczeni tafamidsem	Brak dokładnych danych dotyczących dawkowania tafamidisu	Wykorzystano dane z sieci badawczej Tri-NetX zarejestrowanych od 1 stycznia 2019 r. do 15 maja 2021 r. Czas obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.
Pacjenci nieleczeni tafamidsem		

## 22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia we włączonych do analizy badaniach ATTR-ACT, Takashio 2023 i Ghoneem 2023 przedstawiono poniżej (por. Tab. 75, Tab. 76 i Tab. 77).

Tab. 75. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ATTR-ACT.

Leczenie	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 (%)	Nieprzestrzeżenie zaleceń, n (%)
<b>ATTR-ACT</b>									
megluminian tafamidisu *	264	91	39	25	17	6	2	1	1
placebo	177	92	38	37	11	5	0	0	1

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

Tab. 76. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Takashio 2023.

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia						
			Zgon w trakcie badania, n	Zaostrzenie niewydolności serca, n (%)	Objawy żołądkowo-jelitowe, n (%)	Swędzenie, n (%)	Trudności w przyjmowaniu leków, n (%)	krwotok śródmózgowy, n (%)	Obawy związane z wysokimi kosztami leczenia, n (%)
Takashio 2023	180	19 (15%)	9	2	3	1	1	1	1

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

Tab. 77. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Ghoneem 2023.

Leczenie	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia
			Zgon w trakcie badania, n (%)
Leczenie tafamidisem	421	45 (10,7)	45 (10,7)
Brak leczenia tafamidisem	421	69 (16,4)	69 (16,4)

n – liczba zdarzeń; N – populacja badana.

## 22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
ATTR-ACT	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>1</sup>,</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 30-miesięcznej obserwacji, Częstotliwość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 30-miesięcznej obserwacji, Poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) w ciągu 30-miesięcznej obserwacji, Zmiana ogólnej oceny wg kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) w ciągu 30-miesięcznej obserwacji, Liczba uczestników, u których wystąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>2</sup> w ciągu 30-miesięcznej obserwacji, Odsetek uczestników ze stabilizacją TTR w w ciągu 1 miesiąca obserwacji</p>
Takashio 2023	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> Zgon z dowolnej przyczyny,</p> <p><b>Drugorzędowy punkt końcowy:</b> Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.</p>
Ghoneem 2023	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji, Zaostrzenie niewydolności serca (ang. <i>heart failure exacerbations</i>, HFE)<sup>3</sup> stanowiące zastępczy punkt końcowy dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p>

Badanie	Punkty końcowe
	Hospitalizacja z dowolnej przyczyny, Migotanie lub trzepotanie przedsionków, Komorowe zaburzenia rytmu serca.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Zgłaszano zgony z przyczyną uznaną za sercowo-naczyniową bądź nieokreśloną. Przerwanie leczenia w celu przeszczepienia (przeszczep serca i łączny przeszczep serca i wątroby) lub wszczepienia mechanicznego urządzenia wspomagającego serce, traktowano w taki sam sposób, jak śmierć.

<sup>3</sup> HFE zdefiniowano przy użyciu kodów ICD-10 jako wymóg dożylnego stosowania leków diuretycznych lub rozpoznanie obrzęku płuc.

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. 79 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 79. Randomizacja i zaślepienie badań włączonych do analizy.

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 zaślepienie
Takashio 2023	Brak randomizacji	Brak zaślepienia
Ghoneem 2023	Brak randomizacji	Brak zaślepienia

NYHA – *New York Heart Association*.

## 22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 80 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy we włączonych badaniach.

Tab. 80. Hipoteza zerowa i typ analizy we włączonych badaniach.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
ATTR-ACT	<p>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.</p>	<p>Oceny skuteczności obejmują śmiertelność z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym niewydolność serca, arytmie, 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 przegrali 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.</p>
Takashio 2023	<p>Celem tego badania była ocena przebiegu klinicznego, wyników i monitorowania skuteczności działania terapeutycznego tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM</p>	<p>Dane dotyczące cech demograficznych, chorób współistniejących, wyników badań laboratoryjnych, elektrokardiografii, echokardiografii i leków uzyskano na początku leczenia tafamidisem w grupie leczonej oraz w momencie postawienia diagnozy wśród pacjentów, którzy zmarli lub nie ukończyli okresu obserwacji. Okres obserwacji rozpoczął się po podaniu tafamidisu w grupie leczonej oraz w momencie postawienia diagnozy lub oceny wskazań do leczenia tafamidisem w grupie nieleczonej. Pacjenci otrzymujący tafamidis podlegali ocenie pod kątem zdarzeń sercowo-naczyniowych i działań niepożądanych co 6 lub 12 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon z dowolnej przyczyny, a drugorzędowym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Śmiertelność i hospitalizację z powodu niewydolności serca identyfikowano na podstawie dokumentacji medycznej i potwierdzano za pomocą kwestionariuszy oraz bezpośredniego kontaktu telefonicznego z lekarzem prowadzącym, pacjentem, a w przypadku śmierci - członkiem rodziny. Dokonano przeglądu wszystkich zgonów i sklasyfikowano przyczynę jako sercowo-naczyniową lub inną niż sercowo-naczyniową. Śmierć z przyczyn sercowo-</p>



Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		naczyniowych zdefiniowano jako śmierć spowodowaną pogorszeniem się niewydolności serca bądź zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub nagłą śmierć. Hospitalizację z powodu niewydolności serca zdefiniowano jako nieoczekiwaną hospitalizację z powodu niewydolności serca. Pacjenci, u których przerwano leczenie tafamidem, byli obserwowani do momentu zgonu z dowolnej przyczyny lub do ostatniej wizyty.
Ghoneem 2023	Celem badania było wykorzystanie wielośrodkowej bazy danych powiązanej z Elektroniczną Dokumentacją Medyczną w celu zbadania wyników pacjentów z ATTR-CM leczonych tafamidem w warunkach rzeczywistych	Dane wykorzystane w badaniu Ghoneem 2023 zebrano z globalnej bazy danych TriNetX, która zapewnia dostęp do Elektronicznej Dokumentacji Medycznej około 90 milionom pacjentów z instytucji opieki zdrowotnej, głównie w Stanach Zjednoczonych. W badaniu wykorzystano dane pacjentów pozbawione elementów umożliwiających identyfikację indywidualnych pacjentów. Przeprowadzono retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem danych z globalnej bazy Tri-NetX zarejestrowanych od 1 stycznia 2019 r. do 15 maja 2021 r. Pacjenci w wieku > 18 lat z amyloidozą TTR typu dzikiego identyfikowani byli za pomocą kodów ICD-10. Analizę danych przeprowadzono 17 maja 2022 r. Raport z badania powstawał zgodnie z wytycznymi STROBE (ang. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz zaostrzenia niewydolności serca (ang. heart failure exacerbations, HFE) stanowiące zastępczy punkt końcowy dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji. HFE zdefiniowano przy użyciu kodów ICD-10 jako wymóg dożylnego stosowania leków diuretycznych lub rozpoznanie obrzęku płuc. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hospitalizację z dowolnej przyczyny, migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz komorowe zaburzenia rytmu serca.

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. 81 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 81. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
ATTR-ACT	wszystkie	brak danych utraconych
Takashio 2023	wszystkie	brak danych utraconych
Ghoneem 2023	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. 82. 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. 82. 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						
Przejsięcie 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

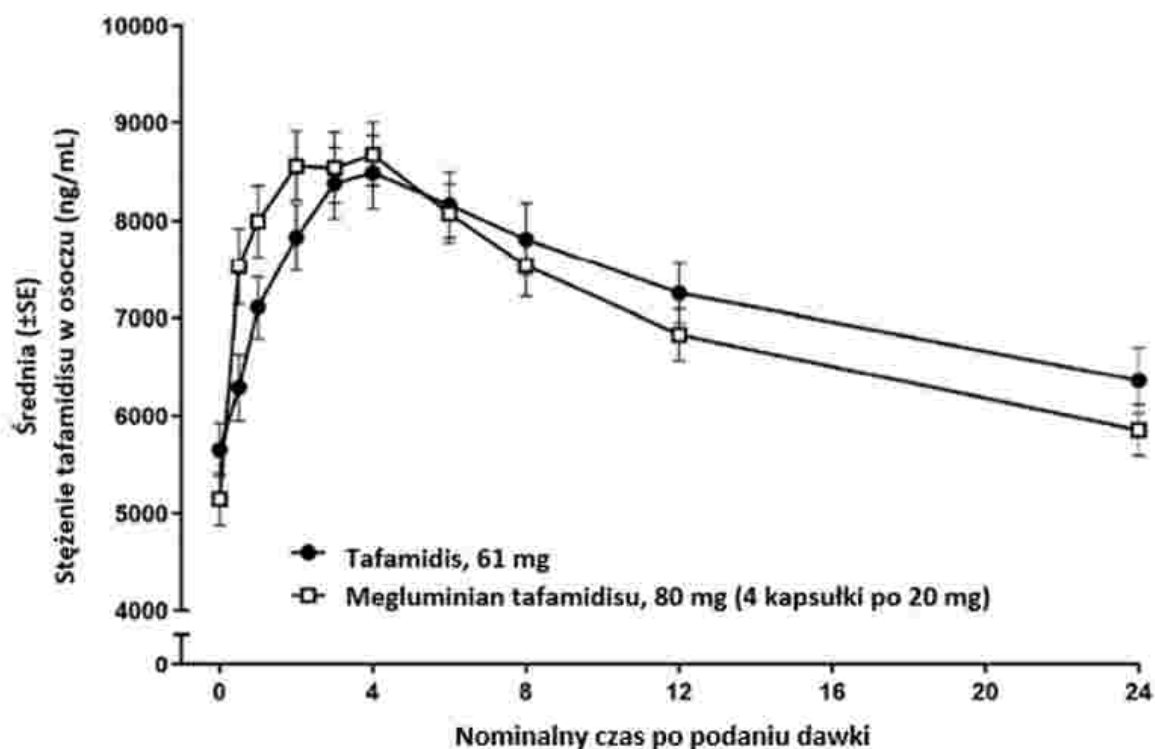
W jednośrodkowym, otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym i krzyżowym badaniu I fazy – Lockwood 2020 dokonano porównania biorównoważności w zakresie szybkości i zakresu wchłaniania kapsulek zawierających tafamidis w dawce 61 mg (preparat badany), z szybkością i zakresem wchłaniania kapsulek 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<sup>2</sup>. 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 kapsulek 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 kapsulek 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<sup>2</sup>, 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. 12).

Rys. 12. 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 ( $T_{max}$ ) 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 ( $AUC_{tau}$ ) wynosiły odpowiednio 170 000 ng·h/mL i 166 200 ng·h/mL, zaś wartości maksymalnego obserwowanego stężenia ( $C_{max}$ ) 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  $AUC_{tau}$  i 94,1 (89,1-99,4) dla  $C_{max}$ . 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. 83.

Tab. 83. 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)
AUC <sub>tau</sub> , 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)	
C <sub>max</sub> , 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)	
T <sub>max</sub> , godziny	Mediana (zakres)	4,0 (2,0-8,0)	2,0 (0,5-6,0)

%CV – procentowy współczynnik zmienności; AUC<sub>tau</sub> – pole powierzchni pod profilem stężenia w czasie w przedziale dawkowania; CI – przedział ufności; C<sub>max</sub> – maksymalne obserwowane stężenie; SD – odchylenie standardowe; T<sub>max</sub> – 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 któregośkolwiek 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 AUC<sub>tau</sub> i C<sub>max</sub>), 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. ....	15
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania wtórne (diagram PRISMA). ....	19
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA). ....	53
Rys. 4. Wyniki ogólne i wyniki dla podgrup w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych metodą Finkelsteina-Schoenfelda. ....	67
Rys. 5. Model gamma dopasowany do danych na poziomie pacjenta dla liczby zgonów z dowolnej przyczyny. ....	86
Rys. 6. Oszacowanie współczynnika ryzyka dla populacji pacjentów NYHA III. ....	87
Rys. 7. Oszacowanie SACE dotyczące częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	88
Rys. 8. Ryzyko śmierci podczas stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo. ....	89
Rys. 9. Ryzyko względne (RR) hospitalizacji podczas stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo ....	90
Rys. 10. Porównanie liczby zgonów z dowolnej przyczyny skorygowanej o zmienne w ATTR-ACT i ATTR-ACT w połączeniu z wynikami LTE. ....	104
Rys. 11. Krzywe przeżycia w badaniach ATTR-ACT i LTE. ....	107
Rys. 12. Profile stężenia tafamidisu i megluminianu tafamidisu w osoczu w 7. dniu badania. ....	185

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	13
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. ....	21
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2. ....	25
Tab. 4. Wyniki badania ATTR-ACT z publikacji Gutiérrez 2019. ....	29
Tab. 5. Wyniki z raportu CADTH 2020 – zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacja związana z chorobą. ....	38
Tab. 6. Wyniki z raportu CADTH 2020 – zmiana klasy NYHA. ....	39
Tab. 7. Wyniki z raportu CADTH 2020 – bezpieczeństwo; zdarzenia niepożądane. ....	39
Tab. 8. Wyniki z raportu CADTH 2020 – kwestionariusz KCCQ-OS. ....	40
Tab. 9. Wyniki z raportu CADTH 2020 – HRQoL. ....	41
Tab. 10. Wyniki z raportu CADTH 2020 – test 6-minutowego marszu. ....	41
Tab. 11. Wyniki w zakresie śmiertelności. ....	43
Tab. 12. Wyniki w zakresie hospitalizacji. ....	44
Tab. 13. Wyniki w zakresie śmiertelności cd. ....	44
Tab. 14. Wyniki w zakresie podstawowego 6-MWT. ....	45
Tab. 15. Wyniki w zakresie KCCQ-OS. ....	45
Tab. 16. Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych badania ATTR-ACT w populacji ITT. ....	46
Tab. 17. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 23.01.2024 r. ....	54
Tab. 18. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 23.01.2024 r. ....	55
Tab. 19. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy. ....	57
Tab. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji. ....	59
Tab. 21. Ocena jakości badań jednoramiennych dla interwencji wg NICE. ....	60
Tab. 22. Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	64
Tab. 23. Zgon z dowolnej przyczyny. ....	64
Tab. 24. Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	65
Tab. 25. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT. ....	65
Tab. 26. Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS. ....	66
Tab. 27. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT. ....	70

Tab. 28. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów stosujących 80 mg megluminianu tafamidisu* .....	73
Tab. 29. Wyniki kliniczne u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego w poszczególnych grupach pacjentów. ....	76
Tab. 30. HFE i śmiertelność z dowolnej przyczyny w badaniu Ghoneem 2023.....	77
Tab. 31. Wyniki kliniczne u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego w poszczególnych grupach pacjentów. ....	78
Tab. 32. Wyniki z kohorty dla której przeprowadzono analizę PSM. ....	79
Tab. 33. Zdarzenia niepożądane w badaniu Takashio 2023 .....	79
Tab. 34. Śmiertelność z dowolnej przyczyny u pacjentów otrzymujących tafamidis według wyjściowej klasy New York Heart Association w analizie śródkresowej badania fazy przedłużonej LTE.....	81
Tab. 35. Śmiertelność z dowolnej przyczyny w badaniu LTE. ....	82
Tab. 36. Zmiana odległości w teście 6MWT, stężenia NT-proBNP i wyniku KCCQ-OS oraz liczby hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych po 30 miesiącach badania ATTR-ACT.....	83
Tab. 37. Wartości AIC i BIC dla testowanych krzywych ekstrapolacji. ....	85
Tab. 38. Zgony pacjentów i określone przyczyny zgonów.....	89
Tab. 39. Pacjenci hospitalizowani i przyczyny hospitalizacji.....	90
Tab. 40 Wyniki analizy podstawowej i wpływ scenariuszowej analizy wrażliwości na wyniki .....	92
Tab. 41. Podsumowanie wskaźnika hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i długości pobytu w badaniu ATTR-ACT, według ramienia leczenia i populacji. ....	94
Tab. 42. Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu ATTR-ACT.....	95
Tab. 43. Charakterystyka wejściowa pacjentów z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR. ....	95
Tab. 44. Wyniki z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR. ....	96
Tab. 45. Wyniki z badania ATTR-ACT z uwzględnieniem statusu TTR – cdn.....	97
Tab. 46. Zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach – wszyscy pacjenci.....	98
Tab. 47. Zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach – pacjenci z objawami klasy I lub II według NYHA na początku badania. ....	99
Tab. 48. Zmiana w KCCQ-OS po 30 miesiącach – pacjenci z objawami klasy III według NYHA na początku badania. ....	99
Tab. 49. Poprawa wyniku w skali KCCQ-OS po 30 miesiącach w badaniu ATTR-ACT.....	100
Tab. 50 Podsumowanie liczby zgonów, rezygnacji z badania i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	101
Tab. 51. Analiza metodą Finkelsteina-Schoenfelda, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	103

Tab. 52. Charakterystyka pacjentów w 30. miesiącu badania ATTR-ACT. ....	105
Tab. 53. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE. ....	106
Tab. 54. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE według genotypu. ....	108
Tab. 55. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE według klasy NYHA. ....	109
Tab. 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu LTE. ....	110
Tab. 57. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo. ....	113
Tab. 58. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo. ....	114
Tab. 59. Wyniki z badania Falk 2011. ....	122
Tab. 60. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 23.01.2024 r. ....	126
Tab. 61. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 23.01.2024 r. ....	127
Tab. 62. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 23.01.2024 r. ....	127
Tab. 63. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	129
Tab. 64. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania. ....	130
Tab. 65. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych. ....	134
Tab. 66. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych. ....	136
Tab. 67. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT. ....	146
Tab. 68. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT. ....	158
Tab. 69. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT. ....	162
Tab. 70. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania Takashio 2023. ....	163
Tab. 71. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania Ghoneem 2023. ....	167
Tab. 72. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ATTR-ACT. ....	170
Tab. 73. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu Takashio 2023. ....	170
Tab. 74. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu Ghoneem 2023. ....	170
Tab. 75. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ATTR-ACT. .	172
Tab. 76. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Takashio 2023. ....	172



Tab. 77. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu Ghoneem 2023. ....	173
Tab. 78. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	173
Tab. 79. Randomizacja i zaślepienie badań włączonych do analizy. ....	174
Tab. 80. Hipoteza zerowa i typ analizy we włączonych badaniach.....	174
Tab. 81. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT. ....	176
Tab. 82. Algorytm punktacji metodą Finkelsteina-Schoenfelda w badaniu ATTR-ACT.....	178
Tab. 83. Podsumowanie wartości parametrów profilu farmakokinetycznego tafamidisu w osoczu z podziałem na grupy leczenia .....	185



- 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 MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, Gundapaneni B, Hahn C, Riley S, Schwartz J, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail.* 2017 Jun;10(6):e003815. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815. PMID: 28611125.
- 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 Cardiomyopathy 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-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 31.03.2021 r
- Vyndaqel ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (tafamidis meglumine). Approval: 2020