



Tafamidis nel trattamento  
dell'amiloidosi da transtiretina  
wild type o ereditaria  
nei pazienti adulti affetti  
da cardiomiopatia (ATTR-CM)

Documento di indirizzo  
regionale

*a cura del Gruppo di Lavoro regionale*

*Documento PTR n. 334  
Aprile 2022*

## **Gruppo di lavoro**

Giuseppe Boriani – UOC Cardiologia AOU Modena

Christian Gagliardi -UOC Cardiologia AOU Bologna

Marcello Galvani – UOC Cardiologia Ospedale di Forlì AUSL Romagna

Gabriele Guardigli – UOC Cardiologia AOU Ferrara

Simone Longhi – UOC Cardiologia AOU Bologna

Claudio Rapezzi – Cardiologo -Università di Ferrara

Matteo Serenelli – UOC Cardiologia AOU Ferrara

## **DG Sanità RER**

Marata Anna Maria

Pasi Elisabetta

Giroldini Roberta

Rozzi Elisa

Volta Matteo

## Premessa

Il presente Documento, elaborato dal GdL della Regione Emilia-Romagna, si propone di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo del tafamidis 61 mg equivalente a tafamidis meglumine 80 mg per somministrazione orale per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM).

Il farmaco è stato designato farmaco orfano dal Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) di EMA nel 2006.

Il 19 Dicembre 2019 il COMP ha espresso le seguenti considerazioni sullo status di orfano del farmaco:

- *“l'indicazione terapeutica proposta rientra interamente nell'ambito delle due condizioni orfane "trattamento della polineuropatia amiloide familiare" e "trattamento dell'amiloidosi sistemica senile". Sia la polineuropatia amiloide familiare sia l'amiloidosi sistemica senile attualmente sono classificate insieme sotto il termine «ATTR-amiloidosi»;*
- *al momento della revisione dei criteri si stima che l'amiloidosi sistemica senile colpisca in Europa circa 2,8 persone su 10.000; è quindi attualmente da considerare nell'ambito della definizione di malattia rara;*
- *l'amiloidosi sistemica senile è pericolosa per la vita e cronicamente debilitante a causa dello sviluppo di insufficienza cardiaca progressiva che può portare ad infarto del miocardio e morte improvvisa. La mediana di progressione verso la morte è di 43 mesi;*
- *sebbene altri trattamenti siano stati autorizzati per l'amiloidosi sistemica senile, il presupposto che tafamidis possa rappresentare un potenziale vantaggio per le persone colpite da tale condizione è ancora valido. I dati clinici attualmente disponibili hanno dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause e dei ricoveri per cause CV nei pazienti con cardiomiopatia ATTR. Al contrario, i prodotti già autorizzati si rivolgono solo a pazienti con polineuropatia. Il COMP, quindi, ritiene che ciò costituisca un vantaggio clinicamente rilevante”.*

Sulla base delle considerazioni descritte il COMP ha deciso di confermare a Tafamidis lo status di farmaco orfano.

Ad oggi quindi non è possibile separare la gestione dell'amiloidosi senile da quella dell'amiloidosi familiare anche se allo stato dei fatti la maggior parte dei candidati al trattamento è rappresentato da pazienti anziani non mutati (wild-type). Anche se ciò fa presupporre una diversa incidenza dei due quadri clinici perché sia riconosciuto ufficialmente dovrà avvenire un riconoscimento formale da parte di EMA con la modifica della attuale decisione del COMP.

Nell'attesa è necessario organizzare al meglio l'accesso al farmaco per entrambe le popolazioni oggetto dell'indicazione. Ciò potrà essere fatto nell'ambito delle modalità di gestione attualmente in vigore nella Regione Emilia-Romagna per quanto riguarda le malattie rare.

In particolare, la prescrizione di tafamidis 61 mg cp sarà riservata ai centri individuati dalla Regione che si occupano di amiloidosi e che sono inseriti nella rete per la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare. Tali centri debbono garantire, nell'ambito di un percorso diagnostico terapeutico dedicato, tutti i passaggi previsti per passare dal sospetto diagnostico alla diagnosi certificata della malattia e alla fase di prescrizione del trattamento più appropriato. È importante ribadire che ogni paziente affetto da malattia rara deve avere una certificazione di tale malattia per avere diritto ad accedere alle indagini strumentali, ai trattamenti farmacologici e non farmacologici di cui ha la necessità.

### **Analisi della popolazione candidata al trattamento**

Anche in considerazione delle criticità sopra esposte, nel febbraio 2022 è stato eseguito un censimento dei pazienti teoricamente candidati al trattamento con tafamidis residenti/domiciliati nella Regione Emilia-Romagna.

Tale censimento è stato effettuato chiedendo la compilazione di un breve questionario a tutti i centri regionali che gestiscono direttamente o indirettamente pazienti con amiloidosi cardiaca.

Il censimento ha mostrato che i pazienti con amiloidosi cardiaca attualmente gestiti nella nostra regione sono 282 di cui 261 residenti/domiciliati. La loro distribuzione per età è descritta nella tabella 1.

Tab. 1. Distribuzione per età dell'intera casistica regionale compresi i non residenti

<b>282 pz. di cui:</b>	<b>n. 261 RER</b>	<b>n. 21 ExtraRER</b>
------------------------	-----------------------	---------------------------

<b>Età (anni)</b>	<b>Numero (%)</b>
≥90	<b>10</b> (3,5)
80-89	<b>159</b> (56,4)
70-79	<b>80</b> (28,4)
60-69	<b>21</b> (7,4)
50-59	<b>7</b> (2,5)
<50	<b>1</b> (0,3)
n.d.	<b>4</b> (1,4)
<b>totale</b>	<b>282</b>

Dei 261 pazienti residenti/domiciliati in RER quelli teoricamente candidabili al trattamento secondo i criteri stabiliti da AIFA sono 202. Rispetto alla classe NYHA II la distribuzione per età è rappresentata nella tabella 2.

Tab. 2. Distribuzione per fascia di età dei pazienti in classe NYHA II residenti/domiciliati in Emilia-Romagna.

<b>Età (anni)</b>	<b>Numero (%)</b>
≥90	<b>2</b> (1)
80-89	<b>101</b> (50)
70-79	<b>73</b> (36,1)
60-69	<b>19</b> (9,4)
50-59	<b>6</b> (2,3)
<50	<b>1</b> (0,5)
<b>totale</b>	<b>202</b>

Il 71,8% dei pazienti in classe NYHA II candidati al trattamento sono affetti da amiloidosi senile (wild type) e la maggior parte di essi si colloca nelle due fasce di età 70-79 anni e 80-89 anni. Fra i pazienti mutati esiste anche un 23,5% di soggetti nella fascia 60-69 anni (tabella 3).

Tab. 3. Distribuzione dei pazienti residenti/domiciliati in classe NYHA II rispetto all'esistenza della mutazione ATTR.

Età (anni)	ATTR WT Numero (%)	ATTR mutati Numero (%)	Non definiti Numero (%)
>90 aa	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)
80-89 aa	79 (54,5)	11 (32,3)	11 (47,8)
70-79 aa	49 (33,8)	15 (44,1)	9 (39,1)
60-69 aa	8 (5,5)	8 (23,5)	3 (13,0)
50-59 aa	6 (4,1)	0 (0)	0 (0)
<50 aa	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
<b>totale</b>	<b>145 (71,8)</b>	<b>34 (16,8)</b>	<b>23 (11,4)</b>

In fine solo il 16,7% dei pazienti seguiti nella nostra regione per amiloidosi cardiaca è stata certificata per tale patologia (Tabella 4).

Tab. 4. Distribuzione rispetto alla certificazione di malattia rara compresi i non residenti

AUSL	N certificati/totale
AUSL PC	4 di 4
AOU PR	2 di 24
AUSL PR	2 di 6
AUSL RE	0 di 10
AOU MO	0 di 7
ISNB BO	25 di 26
AOU BO	4 di 40
AOU FE	1 di 47
AUSL IM	0 di 1
AUSL ROM	11 di 117
<b>totale</b>	<b>47 di 282</b>

### Considerazioni sulla strategia di trattamento

L'unico studio registrativo (ATTR-ACT Study -B3461028-Mauerer MS NEJM 2018) è un RCT di fase 3 multicentrico in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 30 mesi che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tafamidis (TAF) nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM) nelle due forme, ereditaria e acquisita (*wild type*).

Lo studio ha arruolato 441 pazienti randomizzati a 3 gruppi di trattamento (2:1:2) rispettivamente con TAF 80 mg/die (N=176 pazienti), TAF 20 mg/die (N= 88 pazienti) e Placebo (N= 177 pazienti).

### Principali criteri di inclusione:

- età da  $\geq 18$  a  $\leq 90$  anni,
- **anamnesi di insufficienza cardiaca documentata da almeno un precedente ricovero per insufficienza cardiaca o evidenza clinica o strumentale di insufficienza cardiaca (senza ricovero) che ha richiesto la somministrazione di diuretici,**
- un fenotipo cardiaco predominante; in particolare, cardiomiopatia da TTR-CM documentata con genotipo mutato o wild type, L'arruolamento dei pazienti *wild-type* è stato interrotto per consentire di arruolare almeno il 30% ATTRm,
- **evidenza di coinvolgimento cardiaco mediante ecocardiografia con spessore della parete del setto interventricolare telediastolico  $>12$  mm,**
- **presenza di depositi di amiloide di transtiretina nel tessuto bioptico** (amiloide dimostrata con colorazione rosso Congo o blu alcian),
- **identificazione della proteina precursore della transtiretina mediante immunoistochimica o spettrometria di massa,**
- **conferma dell'esistenza di depositi di amiloide di transtiretina mediante scintigrafia nucleare utilizzando tecnezio 99m, idrossimetilene difosfonato o acido 2-propanodicarbossilico,**
- *6-minute walk test*  $>100$  m. Non sono stati arruolati pazienti con malattia in stadio avanzato (classe funzionale NYHA IV), che non avrebbero beneficiato del trattamento. I pazienti con variante TTR-CM, potenzialmente più probabili di avere un fenotipo misto neurologico/cardiaco, possono avere maggiori probabilità di incontrare difficoltà nel completare questo test,
- una concentrazione plasmatica di NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL; per garantire che i pazienti inclusi nello studio abbiano una causa cardiaca per i loro sintomi e per garantire un tasso di eventi sufficiente entro la durata di 30 mesi dello studio.

### Principali criteri di esclusione

- **diagnosi confermata di amiloidosi a catena leggera,**
- un precedente trattamento con tafamidis,
- una velocità di filtrazione glomerulare stimata di  $<25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei, tauroursodeossicolato e doxiciclina, diflunisal, calcio-antagonisti o digitale,
- ulteriori criteri di esclusione includono un indice di massa corporea modificato  $<600$  kg/m<sup>2</sup>·g/L e insufficienza cardiaca non dovuta a TTR-CM.

In **grassetto** i criteri oggetto di limitazione alla prescrizione da parte del registro AIFA.

### Esiti valutati

L'esito primario valutato nel gruppo *pooled* (TAF 80 mg e 20 mg/die) e nel gruppo placebo a 30 mesi era rappresentato dalla combinazione gerarchica di mortalità per tutte le cause e frequenza di ricoveri correlati ad eventi CV (definita come il N. di volte in cui un paziente viene ricoverato in ospedale per morbidità CV).

Fra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione dal baseline del test del cammino (6MWT) ed il questionario sullo stato di salute e la qualità della vita nei pazienti con insufficienza cardiaca (QCCQ-OS score). Come esiti esplorativi sono stati valutati: la mortalità CV, la frequenza di ospedalizzazione per cause CV.

All'arruolamento i pazienti sono stati stratificati per genotipo TTR (mutato e wild-type) e per classificazione NYHA (classe NYHA I e II combinate e classe NYHA III). **Non era prevista una stratificazione per fascia di età o per sesso.**

### **Risultati.**

I pazienti trattati con tafamidis (entrambe le dosi) avevano un'età media di 74,5 ( $\pm 7,23$ ) anni; l'età minima era di 46 anni e quella massima di 88 anni. Il 76% di loro presentava una amiloidosi cardiaca senile e nel 57,6% dei casi questa forma era associata a scompenso di classe NYHA I o II.

A 30 mesi il 70,5% di pazienti (186/264) trattati con TAF (entrambe le dosi) era ancora vivo rispetto al 57,1% (101/177) del gruppo placebo ed è stata osservata una frequenza media di ricoveri per cause CV (pazienti/anno) di 0,297 nel gruppo TAF e di 0,950 nel gruppo placebo. L'Hazard Ratio (HR) per mortalità per tutte le cause è risultato pari a 0,698 (IC95% 0,508 - 0,958) e quindi indicativo di una riduzione relativa del 30,2% del rischio di morte rispetto al placebo [78 eventi (29,5%) nel braccio TAF e 101 (57,1%) nel braccio P]. Il rischio relativo di ospedalizzazione per cause cardiovascolari con TAF si è significativamente ridotto rispetto al placebo [HR 0,67 (IC95% 0,564- 0,811)].

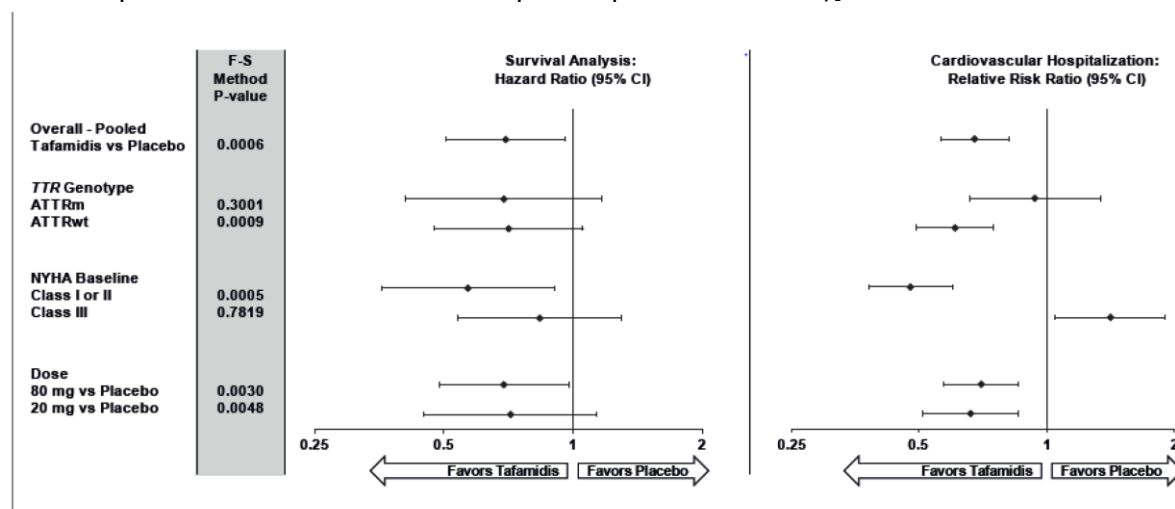
La valutazione degli endpoint secondari per il pool dei pazienti trattati rispetto al placebo ha osservato un significativo e clinicamente rilevante miglioramento della performance motoria al *6-Minute Walk Test* [differenza a favore di tafamidis di 75,7 (SE $\pm$ 9.24) metri a 30 mesi] e del punteggio della scala della qualità della vita KCCQ-OS (differenza a favore di tafamidis di 13,65 (SE $\pm$ 2,13) punti); per tale score le differenze di rilevanza clinica sono superiori a 5 punti. Inoltre, si è osservata una mortalità cardiovascolare (esito esplorativo) significativamente ridotta nei pazienti trattati con TAF rispetto al placebo con un HR di 0,691 (IC95% 0,488 - 0,980), indicativo di una riduzione assoluta del rischio dell'8,1% e relativa del 30,9%.

L'assenza di una valutazione comparativa diretta fra i due dosaggi e fra ogni dosaggio e il placebo non permette di trarre conclusioni definitive su un eventuale effetto dose dipendente.

Un'analisi per sottogruppi dell'esito primario nelle sue due componenti e per i soli parametri oggetto di stratificazione evidenzia come la stima puntuale dell'esito composito sia trascinata dalle ospedalizzazioni in particolare per i pazienti wild-type che rappresentano oltre che la popolazione numericamente più numerosa anche verosimilmente quella di età più avanzata. Rispetto alla classe NYHA III entrambi gli esiti valutati non raggiungono la significatività statistica; le ospedalizzazioni in particolare sono minori nel gruppo placebo. Sulla base di tali dati la rimborsabilità del farmaco è stata per ora limitata da AIFA alle classi NYHA I e II (Fig. 1).



Figura 1. Analisi per sottogruppi dell'esito primario [combinazione gerarchica di mortalità per tutte le cause e frequenza di ricoveri correlati ad eventi CV (definita come il N. di volte in cui un paziente viene ricoverato in ospedale per morbidità CV)].



Fonte: EPAR EMA

### Sicurezza.

La numerosità degli eventi avversi osservati ed il numero di pazienti con  $\geq 1$  TEAE erano sovrapponibili fra il gruppo di tutti i pazienti trattati con tafamidis e il gruppo placebo, laddove il numero di pazienti che hanno sospeso la terapia a causa di un evento avverso era maggiore nel gruppo placebo. Non sono state valutate in maniera specifica le differenze fra i pazienti trattati con 20 mg e quelli trattati con 80 mg e, pertanto, non è possibile valutare il profilo di rischio in base alla dose. Alcuni eventi avversi sono stati osservati più frequentemente nel braccio a 80 mg (soprattutto, nausea, diarrea, dolore alle estremità).

AIFA ha riconosciuto al farmaco l'innovatività piena sulla base di:

- un bisogno terapeutico importante, per la presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non hanno un impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- un valore terapeutico aggiunto considerato complessivamente importante in quanto il farmaco ha dimostrato di ridurre in maniera statisticamente significativa gli endpoint primari.
- una qualità delle prove, valutata secondo il metodo GRADE, giudicata moderata.

[Scheda AIFA innovatività]

## Commenti del gruppo di lavoro e raccomandazione

Le principali criticità rilevate

**rispetto allo studio registrativo** riguardano:

- la popolazione studiata che è mista e che comprende sia l'amiloidosi su base genetica, minoranza dei casi (63/264 pazienti) sia la forma senile (201/264 pazienti);
- la mancanza di dati circa la distribuzione per età nei mutati rispetto ai wild type;
- l'ampio intervallo di età nella popolazione studiata e le caratteristiche della popolazione stessa rispetto alla patologia che renderebbero auspicabile una stratificazione dei risultati rispetto agli intervalli di età. Tale dato non è presente né nella pubblicazione dello studio né nell'EPAR del farmaco prodotto da EMA;
- la mancanza di un'analisi separata fra i pazienti NYHA I e II;

Ciò non consente di valutare in modo puntuale i risultati dello studio rispetto alle tre variabili fondamentali: l'etiologia della malattia, l'età dei pazienti e la classe NYHA.

**rispetto alle decisioni di AIFA ed in particolare al registro per la prescrizione** si può osservare che alcuni criteri di inclusione/esclusione dello studio non limitano la prescrizione e in particolare:

- il 6-minute walk test >100 m (criterio di inclusione)
- la concentrazione plasmatica di NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL (criterio di inclusione)
- la velocità di filtrazione glomerulare stimata di  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (criterio di esclusione)
- l'indice di massa corporea modificato  $< 600$  kg/m<sup>2</sup>g/L (criterio di esclusione).

Per il calcolo del BMI modificato si applica la seguente formula: valore di albumina sierica (in g/L) x peso (in Kg) / [altezza (in m)]<sup>2</sup>.

## Raccomandazione

Sulla base:

- dei risultati dello studio registrativo e delle criticità rilevate nello studio stesso
- delle indicazioni autorizzate da EMA
- delle decisioni di AIFA sulla rimborsabilità e sulle limitazioni prescrittive definite dal registro
- dei risultati del censimento dei pazienti teoricamente candidati al trattamento con tafamidis residenti/domiciliati nella Regione Emilia Romagna

### **Il gruppo di lavoro esprime la seguente raccomandazione:**

la scelta di iniziare il trattamento con tafamidis cp da 61 mg dovrà essere fatta caso per caso sulla base:

- di una valutazione etiologica e clinica globale;
- considerando vincolanti tutti i criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo che hanno determinato il risultato clinico osservato. Oltre ai criteri di eleggibilità presenti nel registro AIFA dovranno essere applicati anche:
  - il 6-minute walk test >100 m
  - la concentrazione di NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL rilevata negli ultimi due mesi. Ove non sia possibile dosare NT-proBNP, viene proposto di considerare la concentrazione corrispondente di BNP. Rispetto alla definizione del valore di cut off corrispondente si propone una concentrazione di BNP  $\geq 150$  pg/mL, in accordo con lo studio PARADIGM-HF
  - il VFG  $>25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
  - il BMI modificato  $\geq 600$  kg/m<sup>2</sup>g/L
  - la presenza di un'anamnesi positiva per un pregresso episodio di scompenso cardiaco per i pazienti in NYHA I.

e tenendo in considerazione anche i seguenti elementi:

- l'età media dei pazienti arruolati nello studio registrativo ( $74,5 \pm 7,2$  anni);
- la consapevolezza che l'effetto del farmaco sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità CV inizia a manifestarsi attorno ai 18 mesi dall'inizio del trattamento.

I pazienti da inviare al Centro di riferimento per la certificazione di amiloidosi cardiaca e per la prescrizione di tafamidis 61 mg dovranno essere selezionati sulla base dei criteri sopra elencati.

## **Bibliografia**

[EPAR EMA] Vyndaqel. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. EMA/3391/2020, 12 December 2019.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel> [accesso: aprile 2022]

[Maurer MS NEJM 2018] Maurer MS et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. NEJM 2018; 379:1007-16.

[Scheda AIFA innovatività] Vyndaqel. Scheda di valutazione dell'innovatività. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1635388/60\\_Vyndaqel.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1635388/60_Vyndaqel.pdf)

[Studio PARADIGM-HF] McMurray JJV et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371:993-1004.