MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TAFAMIDIS

INDICAȚIE*: pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienţi adulţi cu cardiomiopatie (ATTR-CM)*

Data depunerii dosarului	**14.12.2020**
Numărul dosarului	**20028**

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tafamidis

1.2. DC: Vyndaquel 61 mg capsule moi

1.3. Cod ATC: N07XX08

1.4. Data eliberării APP: 17 Februarie 2020

1.5. Deţinătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG - Belgia

1.6. . Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule moi
Concentraţia	61 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PA/Al/PVC-Al/PET/Hârtie x 30 x 1 caps. moi

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat si completat :

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	***64560,78 lei***
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	***2152,02 lei***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tafamidis

Indicaţie terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Vyndaqel 61 mg este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienţi adulţi cu cardiomiopatie (ATTR-CM)	Doza recomandată de tafamidis meglumină este de 61 mg o dată pe zi, administrată oral.	NA

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustari ale dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă hepatică şi renală

Nu sunt necesare ajustari ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

Copii şi adolescenţi

Tafamidis nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. GENERALITĂȚI PRIVIND AMILOIDOZA

Amiloidoza reprezintă depunerea anormală a unor agregate proteice în țesuturi și organe[1]. Amiloidoza afectează diverse părți ale corpului uman și poate apărea ca o consecință normală a procesului de îmbătrânire, secundar unei patologii, sau ca rezultat al unei mutații genetice ce generează anomalii în metabolismul proteic (în special în etapa de pliere proteică).

Proteina transtiretină (TTR) are în mod fiziologic funcție de transportor. TTR acționeaza ca transportor primar pentru retinol și ca transportor secundar pentru tiroxină (hormon tiroidian T4)[2]. Proteina TTR este compusă din patru subunități care pot disocia, se pot plia în mod greșit și pot agrega în dimeri toxici, oligomeri și fibre insolubile de amiloid. Aceste fibre de amiloid se depozitează la nivel de organe, ducând la dezvoltarea amiloidozei cu transtiretină[3,4,5]. Amiloidoza cu transtiretină se manifestă clinic diferit (fenotipuri variablie) în principal în funcție de locul unde are loc depunerea de amiloid. Cele două categorii principale de patologii cauzate de amiloidoza cu transtiretină sunt[2,6,7]:

I. Polineuropatia cu transtiretină (ATTR PN) în care amiloidul care se depune cauzează afectarea nervilor periferici;

II. Cardiomiopatia cu transtiretină (ATTR CM) în care amiloidul se depozitează la nivelul țesutului cardiac cauzând tulburări funcționale;

De asemenea, în funcție de ereditate, amiloidoza cu transtiretină se poate clasifica astfel [7]:

A. ATTRm (mutată genetic) – atunci când amiloidoza este declanșată ca urmare a unei mutații în gena ce codifică proteina transtiretină (TTR) care determină formarea depozitelor de amiloid.

B. ATTRwt (wild-type) – atunci când patologia survine ca urmare a depunerii proteinei de transtiretină (TTR) în țesuturi, fără ca aceasta să fi suferit vreo mutație în secvența genică.

ATTR CM este o boală progresivă, debilitantă și în ultimă instanță fatală în care proteina trantiretină (TTR) se pliază greșit, ducând la formarea unor agregate anormale ce se depozitează în țesutul miocardic, generând un tablou clinic similar cu insuficiența cardiacă: oboseală, dispnee, dureri în zona toracică, ca urmare a disfuncției miocardice[8]. ATTR CM poate fi asociată și cu o serie de simptome non-cardiace [3,4,9,10]. Cardiomiopatia cu transtiretină poate fi cauzată atât de ATTRm cât și ATTRwt[2,3,7,8]. ATTRm (ereditară) se transmite autozomal dominant iar pacienții cu această mutație gentică pot suferi și simptome la nivelul altor organe, în funcție de alterarea secvenței genice. În contrast, pacienții cu ATTRwt prezintă predominant simptome cardiace[5]. Amiloidoza ereditară (ATTRm) este asociată cu un prognostic mai grav decât amiloidoza spontană (wild-type, ATTRwt), cu o mediană de supraviețuire post diagnoză la pacienții netratați de de 2-6 ani [11,12,13,14].

Printre posibilele mecanisme responsabile de toxicitatea cauzată de depuneri amiloidice în spațiul extracelular se numără: procese inflamatorii, scăderea metabolismului celular dar și acțiunea directă toxică

a monomerilor, oligomerilor sau amiloizilor de transtiretină[15,16]. Atașarea la nivelul proteinelor membranare generează creearea unor specii reactive de oxigen (radicali liberi), proliferarea proceselor inflamatorii ce duc la apoptoză celulară precum și alterări ale potențialului membranar. Un studiu *in vitro* a demonstrat afectarea celulelor cardice de catre ATTRwt ca urmare a alterării metabolismului ionilor de Calciu (Ca^{2+}), proces ce stă la baza manifestărilor aritmice ce se observă în tabloul clinic al cardiomioptiei[15,16,17].

Cauzele pentru care adevărata prevalență a cardiomiopatiei cu transtiretină nu este cunoscută sunt pe de-o parte cunoștiințele științifice limitate cu privire la acest tip de patologie, iar pe de altă parte limitările tehnice în stabilirea unui diagnostic (cum ar fi acuratețea scăzută a ecocardiografiei/electrocardiografiei sau dificultățile în efectuarea biopsiei invazive) [20], [21].

Insuficiența cardiacă afectează peste 6 milioane de pacienți în Statele Unite ale Americii, fiind responsabilă de 900.000 de spitalizări anuale și fiind identificată ca și cauză directă de deces pentru 80.000 de pacienți pe an [22]. Insuficiența cardiacă include numeroase sub-tipuri de pacienți printre care și cei diagnosticați sau ne-diagnosticați încă cu ATTR-CM.

Speranța de viață a pacienților cu ATTR-CM este mai mica decât speranța de viață a multor pacienților oncologici, precum și decât cea a pacienților ce suferă de insuficiență cardiacă neasociată cu transtiretină [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30].

Calitatea vieții depinde de starea de sănătate a individului precum și de statutul funcțional al acestuia. Pacienții care suferă de o boală debilitantă precum cardiomiopatia cu transtiretină au o calitate a vieții significant redusă. Această boală progresivă impune limitări ce afectează independența fizică a pacientului având un impact important și asupra sănătății mentale a acestuia [31].

Cardiomiopatia cu transtiretină este o boală rară, motiv pentru care povara bolii nu a fost documentată corespunzător în trecut. Un studiu recent finalizat efectuat pe un eșantion de 60 de pacienți și 32 de aparținători a evaluat impactul cardiomiopatiei cu transtiretină asupra productivității, utilizării judicioase a resurselor din sistemul de sănătate precum și asupra calității vieții [32]:

- Simptomele ATTR CM au afectat în mod negativ independența pacienților, fiind asociate cu necesitatea cererii suportului din partea aparținătorilor: aproximativ două treimi din pacienți nu au fost capabili să efectueze activități fizice uzuale.
- Disfunctionalitățile din viața de zi cu zi a pacienților au fost observate în 55% dintre subiecții cu ATTR CM și în 74% dintre subiecții care suferă și de ATTR CM concomitent cu ATTR PN.
- Pe o perioadă observațională de trei luni, 80% dintre pacienți au efectuat vizite în ambulatoriu, 15% dintre pacienți au fost spitalizați iar 21,7% au ajuns la unitatea de primiri urgențe.
- Utilizând chestionarul EQ-5D-3L, povara bolii a fost măsurată în funcție de cinci dimensiuni:

mobilitate, posibilitatea de a se îngriji singuri, activități uzuale, durere/discomfort și anxietate/depresie. Pacienții cu ATTR CM au înregistrat scoruri slabe la trei din cele cinci categorii.

- Testul HADS analizează anxietatea/starea de depresie a pacienților utilizând un chestionar cu 14 itemi. Depresia și anxietatea pacienților cu ATTR CM prezintă scoruri între 0 și 7. Testele de evaluare a durerii relevă pe o scară de la 0-10 o valoare medie situată în intervalul 3.4-4.3.
- Chestionarul KCCQ relevă faptul că pacienții cu ATTR CM si/sau ATTR PN prezintă un scor echivalent cu scorul obținut de pacienți cu insuficiența cardică severă (Clasa IV), conform Clasificării New York Heart Association.
- Aparținătorii au înregistrat scoruri de depresie și anxietate moderată pe chestionarele HADS.
- Utilizând chestionarul Zarit Burden construit tot pe cinci dimensiuni pentru aparținători (povara în relație, starea de bine emoțională, viața socială, stare financiară și pierderea controlului asupra vieții personale) a relevat o povară similară cu cea a aparținătorilor pacienților cu Alzheimer.

Un studiu din Statele Unite ale Americii a inclus 75 de pacienți cu amiloidoză cardiacă și 260 de pacienți cu insuficineță cardică fără amiloidoză. Rezultatele studiului au arătat faptul că pacienții cu amiloidoză au resimțit o povară mai mare a bolii [(33)].

Deoarece cardiomiopatia cu amiloidoză este o boală progresivă, ireversibilă și fatală, diagnosticarea timpurie este critică pentru inițierea tratamentului medicamentos. Diagnosticarea amiloidozei cauzată de transtiretină (fie ATTR-CM, fie ATTR-PN) este dificilă și necesită expertiză clinică de specialitate precum și metode de diagnostic adecvate, datorită manifestărilor clinice nespecifice. De cele mai multe ori, diagnosticarea cardiomiopatiei cu amiloidoză este întârziată până la apariția simptomatologiei clinice [(2), (3), (34), (35), (36)].

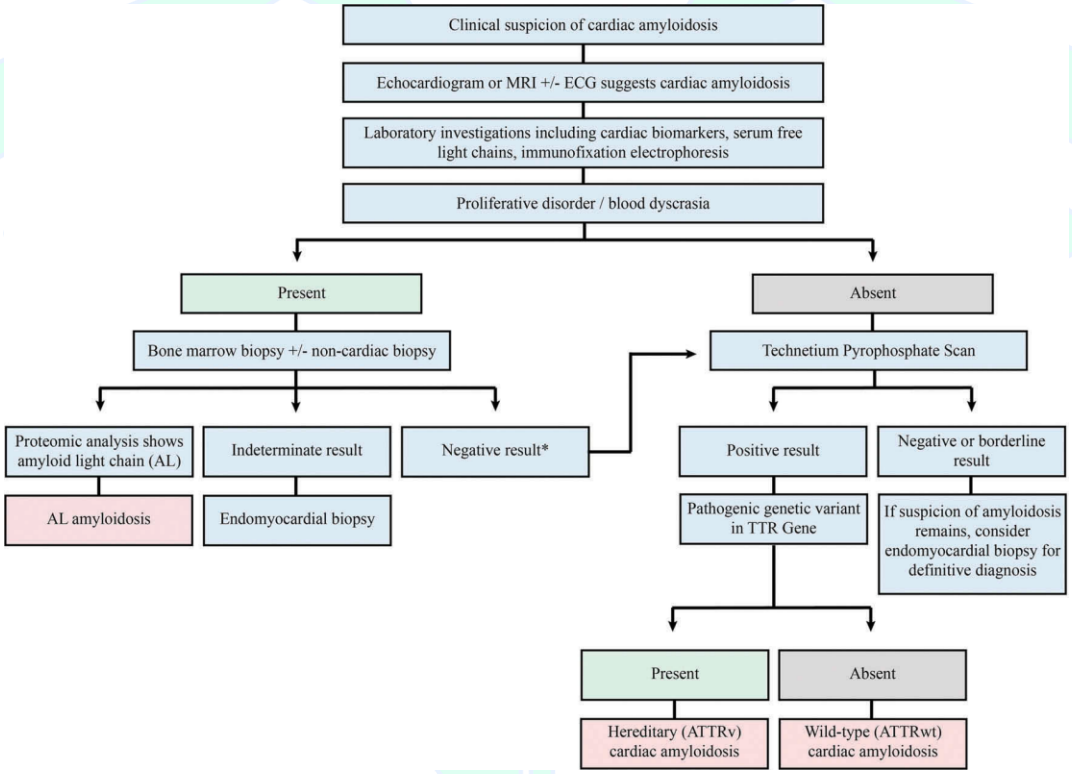
Țintele terapeutice principale în managementul cardiomiopatiei cu amiloidoză sunt tratamentul simptomatic și administrarea de terapii care previn formarea unor depozite amiloidice suplimentare [(2)], [(10)]. Tratamentul simptomatic este direcționat către manifestări specifice ale bolii. Deși acest tip de terapie nu modifică evoluția bolii, aceasta este administrată în vederea ameliorării simptomelor și prevenirii complicațiilor de organe. Deoarece în cardiomiopatie simptomele sunt diverse și variabile, pacienții au în general nevoie de mai multe tipuri de terapii, uneori chiar combinate: terapii chirurgicale, de suport sau farmacologice [(2), (5), (37), (38), (39)].

Diagnosticarea eronată a cardiomiopatiei cu transtiretină are ca și consecință deteriorarea stării de sănătate a pacienților (prin progresia severității bolii), fapt ce duce la scăderea ratei de supraviețuire a acestora [(40), (41)]. În prezent, timpul care trece de la prima prezentare la medic a pacientului și până la stabilirea diagnosticului ATTR-CM este de aproximativ 4 ani. Mai mult decât atât, este estimat că în această perioadă 59% din pacienți văd mai mult de 3 medici specialiști [(42)]. Aproape 30% din pacienții care suferă de

ATTR-CM primesc prescripții pentru beta-blocante sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensiei. Acest tip de tratament simptomatic oferă beneficii terapeutice limitate și pot influența negativ rata de supraviețuire prin faptul că nu tratează cauza bolii [43], [44].

Diferențierea amiloidozei ATTR de alte forme poate fi o provocare din cauza asemănărilor. În prezentare, în final, dovedindu-se că sunt procese distincte de boală. În figura nr. 1 este prezentat algoritmul de diagnostic pentru amiloidoză cardiacă ATTR.[52]

Figura nr. 1 Algoritmul de diagnostic pentru amiloidoză cardiacă ATTR.[52]



* Un rezultat negativ ajută la excluderea amiloidozei AL, dar lipsa identificării ATTR prin analiza biopsiilor extra-cardiace este insuficientă pentru a exclude amiloidoza cardiacă ATTR. Prin urmare, acești pacienți ar trebui să se alăture celuilalt braț al algoritmului de diagnostic pentru a fi evaluați pentru implicarea cardiacă. Pacienții cu MGUS ar trebui să fie în continuare monitorizați pentru identificarea posibila dezvoltare a unei discrazii și amiloidoza AL ulterioară. Scanarea pirofosfatului pozitiv și / sau identificarea unei mutații genetice TTR patogene nu exclude amiloidoza AL iar biopsia endomiocardică trebuie utilizată atunci când rămâne incertitudinea în diagnostic.

2. LOCUL ȘI ROLUL VYNDAQEL ÎN TRATAMENTUL AMILOIDOZEI CU TRANSTIRETINĂ DE TIP SĂLBATIC SAU EREDITARĂ LA PACIENŢI ADULŢI CU CARDIOMIOPATIE

Până la posibilitatea de administrare a subtanței tafamidis în polineuropatie, singurul tratament modificator al bolii amiloidice cu transitiretină (TTR) era transplantul de organe [7],[34]. TTR este sintetizată în principal în ficat, motiv pentru care un transplant de organ sistează sinteza a circa 95% din transtiretina modificată ce afectează sistemic (lăsând în continuare în circulație doar 5% din TTR sintetizată la nivel ocular

și la nivelul sistemului nervos central) [2]. Transplantul hepatic a fost o opțiune terapeutică importantă pentru pacienții cu ATTR PN eligibili, dar este asociată cu un număr important de limitări [45]. În funcție de tipul de amiloidoză (ATTRm sau ATTRwt), transplantul cardiac, hepatic sau combinat cardiac și hepatic poate fi considerat, în funcție de disponibilitatea organelor pentru transplant, capacitatea pacientului de a accepta noul organ, precum și severitatea amiloidozei cardiace [34], [38].

Tafamidis este primul medicament dezvoltat specific pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină. Un document de consens european stabilește tafamidis ca tratament de linia întâi pentru ATTR-PN stadiul I, în baza eficienței terapeutice susținute de peste 8 ani de experiență clinică [46], [47], [48].

Eficiența și siguranța tafamidis în cardiomiopatia cu transtiretină se bazează pe rezultatele studiului ATTR-ACT, un studiu de fază III, dublu-orb (control placebo). Studiul evidențiază faptul că tafamidis a demonstrat beneficiu terapeutic semnificativ versus placebo, măsurat pe două dimensiuni principale: mortalitate totală și rată de spitalizare. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 30 de luni, iar tafamidis a redus pe parcursul acestora declinul funcțional al organelor crescând totodată calitatea vieții pacienților [43]. În baza acestor date Vyndaqel 61 mg a fost aprobat în SUA în 2019 pentru tratamentul cardiomiopatiei ereditare sau wild-type (ATTRm - CM, ATTRwt- CM) pentru adulți, în vederea reducerii mortalității cardiovasculare și în vederea reducerii spitalizărilor pe motiv cardiovascular. În 2020, Vyndaqel 61 mg a primit aprobarea Agenției Europene a Medicamentului în 2020 pentru tratamentul amiloidozei cardiace cu transtiretină la pacienții adulți cu cardiomiopatie [49].

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Pentru medicamentul cu DCI Vyndaqel și DC Tafamidis există 2 desemnări a denumirii orfane separate în UE, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European şi al Consiliului, prima din 2006, pentru „*tratamentul polineuropatiei amiloide familiale*” (EU / 3/06/401), iar a doua din 2012 pentru„ *tratamentul amiloidozei sistemice senile*” (EU / 3/12/1066).

Prin decizia Parlamentului European şi al Consiliului nr. C (2018)5066 din 25.7.2018 desemnarea medicamentului "tafamidis” ca orfan, înregistrată în Registrul comunitar al medicamentelor orfane cu nr. EU/3/12/1066 şi deţinută de Pfizer Limited este transferată către Pfizer Europe MA EEIG.

Conform definiției Comisiei Europene, o boală rară afectează mai puțin de 5 oameni din 10.000[18]. Cardiomiopatia cu transtiretină (ATTR-CM) este o boală rară, fatală și subdiagnosticată. Insuficiența cardiacă generată de cardiomiopatia cu transtiretină este frecvent responsabilă pentru spitalizări ale pacienților. ATTR-CM este deseori diagnosticată eronat sau diagnosticată în stadii foarte avansate, motiv pentru care resursele din sănătate sunt cheltuite pe terapii care nu adreseaza cauza ce stă la baza

patologiei.

Conform definiției Orphanet cardiomiopatia amiloidică cu transtiretină este un tip de amiloidoză sistemică, cu depuneri de amiloid preponderent în țesutul cardiac ce cauzează infiltrații proteice anormale[19]. Conform aceleiași surse, prevalența cardiomiopatiei ATTR nu este cunoscută. Pacienții adulți (în general după 30 de ani) prezintă simptomatologie clinică de cardiomiopatie restrictivă (cu grad diferit de insuficiență cardiacă cronică asociată)[19].

4.PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: *[.....]* *c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;*medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicaţia depusă, pentru o proporţie de minimum 50% din populaţia eligibilă pentru tratament, conform RCP.*	**10**
TOTAL PUNCTAJ	**80**

** Solicitantul a prezintat pentru medicamentul cu DCI Tafamidis și DC Vyndaquel autorizatia de folosire în tratamentul de ultimă instanță cu nr. 2/20.12.2020, emisă de Agenția Natională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, informaţii în conformitate cu cele disponibile pe site la următorul link https://www.anm.ro/_/Tratamente%20de%20ultima%20instanta.pdf .*

5.CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Tafamidis și DC Vyndaquel** întrunește punctajul de admitere **necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6.RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Tafamidis** pentru indicatia « *Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienţi adulţi cu cardiomiopatie (ATTR-CM)* ».

Referințe:

1. **Pinney, J. H. and P. N. Hawkins.** *"Amyloidosis".2012, Ann Clin Biochem, pp. 229-241;*
2. **Ando, Y., T. Coelho, J. L. Berk, M. W. Cruz, B. G. Ericzon, S. Ikeda, W. D. Lewis, L. Obici, V. Plante-Bordeneuve, C. Rapezzi, G. Said and F. Salvi.** *"Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians.", Orphanet J Rare Dis;*
3. **Donnelly, J. P. and M. Hanna.** *"Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment" 2017, Cleve Clin J Med, pp. 12-26;*
4. **Gonzalez-Lopez, E., A. Lopez-Sainz and P. Garcia-Pavia.** *"Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope." 2017, Rev Esp Cardiol (Engl Ed), pp. 991-1004;*
5. **Siddiqi, O. K. and F. L. Ruberg.** *"Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment." 2018, Trends Cardiovasc Med, pp. 10-21;*
6. **Cornwell, G. G., 3rd, P. Westermark, J. B. Natvig and W. Murdoch.** *"Senile cardiac amyloid: evidence that fibrils contain a protein immunologically related to prealbumin." 1981, Immunology , pp. 447-452;*
7. **Galant, N. J., P. Westermark, J. N. Higaki and A. Chakrabartty."***Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy." 2017, Clin Sci (Lond), pp. 395-409;*
8. **Mankad, A. K. and K. B. Shah.** *"Transthyretin Cardiac Amyloidosis." 2017, Curr Cardiol Rep, p. 97;*
9. **Castaño, A., M. Bruno, I. Lousada, M. Finkel, M. O'Donnell, Y. Abdulsattar and J. Nativi-Nicolau. "***Cardiac Amyloidosis: Current Insights from Patients and Cardiologists Journeying Together."2019, Journal of Cardiac Failure, p. S90;*
10. **Nativi-Nicolau, J. and M. S. Maurer.** *"Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. " 2018 , Curr Opin Cardiol, pp. 571-579;*
11. **Dungu, J. N., L. J. Anderson, C. J. Whelan and P. N. Hawkins.** *"Cardiac transthyretin amyloidosis." 2012, Heart, pp. 1546-1554;*
12. **Ruberg, F. L., M. S. Maurer, et. al.,***"Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS)." 2012, Am Heart J, pp. 222-228.e221;*
13. **Maurer, M. S., P. Elliott, R. Comenzo, M. Semigran and C. Rapezzi. "***Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis." 2017, Circulation 135, pp. 1357-1377;*
14. **Lane, T., M. Fontana, A. Martinez-Naharro, C. C. Quarta, C. J. Whelan, A. Petrie, D. M. Rowczenio, J. A. Gilbertson, D. F. Hutt, T. Rezk, et. al.,***"Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis." 2019, Circulation, pp. 16-26;*
15. **Reixach, N., S. Deechongkit, X. Jiang, J. W. Kelly and J. N. Buxbaum.** *"Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture." 2004, Proc Natl Acad Sci U S A 101(9), pp. 2817-2822;*
16. **Sartiani, L., M. Bucciantini, et. al.,** *"Biochemical and Electrophysiological Modification of Amyloid Transthyretin on Cardiomyocytes." 2016, Biophys J 111(9), pp. 2024-2038;*
17. **Manral, P. and N. Reixach.** *"Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin variants interact differently with human cardiomyocytes: insights into early events of non-fibrillar tissue damage." 2015, Biosci Rep 35(1);*
18. **Comission, European** *https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en#:~:text=In%20the%20EU%2C%20a%20rare,million%20people%20in%20the%20EU. Accesat martie 2021;*
19. **Orphanet.** *https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11723&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ATTR-cardiomyopathy&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=ATTRV122I-amyloidosis&title=ATTRV122I%20amyloidosi. Accesat martie 2021;*
20. **Gilmore et. al.,** *2016, Circulation , pp. 133(24):2404–2412;*
21. **Rapezzi et. al.,** *2015, Heart Fail Rev. , pp. 20(2):117–24. 9;*
22. **Benjamin et. al**., *2019, Circulation, pp. 139:e56–e528 pages 384-387;*
23. **Ruberg et. al**., *2012, Am Heart J. 164(2), pp. 222–228.e221;*
24. **Grogran et. al**., *2016, J Am Coll Cardiol 68(10):, pp. 1014–1020;*
25. **Connors et. al**., *Circulation 133(3):, 2016, pp. 282–290;*
26. **Maurer et. al.**, *2016, J Am Coll Cardiol. 2016;68(2):, pp. 161–172;*
27. **Taylor et. al**., *2017, Family Practice 34(2), pp. 161-168;*
28. **Conrad et. al.**, *2018, Lancet 391, pp. 572–80;*
29. *Macmillan. 2019, https://www.macmillan.org.uk/documents/aboutus/newsroom/livingaftercancermediancancersurvivaltimes.pdf ;*
30. **Institute, National Cancer.** *2019, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html;*
31. **Guyatt, G. H., et. al.,***1993, "Measuring health-related quality of life." Ann Intern Med 118(8), pp. 622-629;*

32. **Stewart, M., S. Shaffer, B. Murphy, J. Loftus, J. Alvir, M. Cicchetti and W. Lenderking.** *"Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers." 2018, Neurol Ther;*

33. **Castaño, A., M. Bruno, I. Lousada, M. Finkel, M. O'Donnell, Y. Abdulsattar and J. Nativi-Nicolau.** *"Cardiac Amyloidosis: Current Insights from Patients and Cardiologists Journeying Together." 2019, Journal of Cardiac Failure, p. S90;*

34. **Galant, N. J., P. Westermark, J. N. Higaki and A. Chakrabartty.***"Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy." 2017, Clin Sci (Lond), pp. 395-409.*

35. **Adams, D., M. Theaudin, C. Cauquil, V. Algalarrondo and M. Slama***"FAP neuropathy and emerging treatments." (. 2014, Curr Neurol Neurosci Rep, p. 14(3): 435.*

36. **Wechalekar, A. D., J. D. Gillmore and P. N. Hawkins.** *"Systemic amyloidosis." 2016, Lancet 387(10038), pp. 2641-2654.*

37. **Adams, D.** *"Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy." (. 2013, Ther Adv Neurol Disord 6(2), pp. : 129-139;*

38. **Castano, A., B. M. Drachman, D. Judge and M. S. Maurer.** *"Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs." 2015, Heart Fail Rev 20(2):, pp. 163-178;*

39. **Adams, D., O. B. Suhr, et. al.,***"First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy." 2016, Curr Opin Neurol 29 Suppl 1:, pp. S14-26;*

40. *al., Sarkar et. 2012, BMJ , pp. 21(8):641–648;*

41. **Yancy et. al***., 2013, J Am Coll Cardiol., pp. 62(16):e147-239;*

42. **Lousada et. al.,** *"Amyloidosis" Research Consortium 2018;*

43. **Maurer, M. S., J. H. Schwartz, et. al.,***"Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy." 2018, N Engl J Med 379(11):, pp. 1007-1016;*

44. **Aus dem Siepen et. al.***, 2017, "Amyloid.", pp. 24(sup1):132–133;*

45. **Sekijima, Y.** *"Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis." 2014, J Clin Pharm Ther 39(3): , pp. 225-233;*

46. **Coelho, T., L. F. Maia, et. al.,***"Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial." 2012, Neurology 79(8), pp. 785-792;*

47. **Merlini, G., V. Plante-Bordeneuve, et. al.,***"Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis." 2013, J Cardiovasc Transl Res 6(6), pp. 1011-1020;*

48. **Parman, Y., D. Adams, L. Obici, L. Galan, V. Guergueltcheva, O. B. Suhr and T. Coelho***. "Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP." 2016, Curr Opin Neurol 29 Suppl 1:, pp. S3-s13;*

49. *Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vyndaqel EMA. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200217147074/anx_147074_ro.pdf., accesat martie 2021;*

50. **Gertz, M. A., M. D. Benson, et. al.,***"Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis.". 2015, J Am Coll Cardiol, pp. 2451-2466;*

51. **Lopes et. Al.,** *2018, Clinics (Sao Paolo);*

52. **Bennett Di Giovanni, Dakota Gustafson and Diego Hernan Delgado***"Amyloid transthyretin cardiac amyloidosis:diagnosis and management" (2019): Amyloid transthyretin cardiac amyloidosis: diagnosis and management, Expert Review of Cardiovascular Therapy, DOI: 10.1080/14779072.2019.1662723.*

Raport finalizat la data de: 31.03.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu