

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de inotersén (Tegsedí®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina

IPT, 9/2020. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2020<sup>1</sup>

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) es una enfermedad rara y progresiva, caracterizada por mutaciones patogénicas en el gen de la transtiretina (TTR). Dichas mutaciones pueden provocar la desestabilización de la estructura en forma de tetrámero de la proteína, haciéndola más fácilmente dissociable en sus monómeros, de manera que se acumulan fibrillas de amiloide insolubles en el espacio extracelular de diversos órganos y tejidos, alterando su funcionamiento (1).

La enfermedad se hereda de manera autosómica dominante. Se han descrito varias mutaciones patogénicas en el gen de la TTR, siendo la más prevalente la V50M (previamente V30M). La ATTRh por Val50Met, antiguamente conocida como polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) o enfermedad de Andrade, se manifiesta generalmente en forma de polineuropatía sensitivo-motora y autonómica, con presencia en ocasiones de otras manifestaciones como cardiomiopatía y nefropatía (2).

Distintos genotipos pueden dar lugar a manifestaciones fenotípicas predominantes (como la mutación Val142Ile (antes Val122Ile) y la afectación inicial cardíaca), si bien los pacientes suelen presentar síntomas y signos relativos tanto a las alteraciones neurológicas como cardíacas a lo largo de la enfermedad (3).

La neuropatía autonómica puede ocurrir como el primer síntoma clínico de la enfermedad, provocando hipotensión ortostática, diarrea y estreñimiento, náuseas y vómitos, retrasos en el vaciamiento gástrico, impotencia sexual, anhidrosis y retención urinaria o incontinencia. La neuropatía sensorial comienza en las extremidades inferiores (con entumecimiento, hormigueo y dolor) a la que le sigue la neuropatía motora (dificultad para caminar) con los años. La ATTRh suele comenzar en personas de 30-50 años y su evolución es fatal a los 10 años de inicio de los síntomas, de mediana (4). Es por tanto una afección multisistémica, que tiene un efecto considerable en la independencia, la autonomía y la capacidad de los pacientes para trabajar, participar en la vida familiar y social, y llevar a cabo actividades de la vida diaria.

**Tabla 1: Estadíos de la PAF**

Estadíos de la PAF basados en Coutinho et al., 1980 (5,6)
• ESTADÍO 0 Ausencia de síntomas
• ESTADÍO 1: Sin alteración de la deambulación; prácticamente solo neuropatía sensitiva, motora y autonómica en las extremidades inferiores.
• ESTADÍO 2: Precisa ayuda para caminar, casi siempre con deterioro moderado, que progresa a las extremidades inferiores, superiores y al tronco.
• ESTADÍO 3. Confinado a silla de ruedas o a la cama; afectación

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

sensitiva, motora y autonómica intensa de todas las extremidades.

Teniendo en cuenta el carácter hereditario de esta enfermedad, es importante la realización de estudios genéticos a familiares de pacientes afectados (estudio de cosegregación familiar), así como el diagnóstico precoz de la misma. Es una enfermedad ultra rara cuya prevalencia en Europa es de aproximadamente 5,2 casos por cada millón de habitantes (7) existiendo zonas endémicas con una elevada concentración de casos.

Dentro de España, las Islas Baleares se consideran la principal zona endémica de ATTRh. La prevalencia estimada de la enfermedad referida a la población de Mallorca si solo consideramos los pacientes sintomáticos vivos es del orden de 3 casos/100.000 hab y si consideramos a los pacientes sintomáticos más los pacientes trasplantados de 11 casos/100.000 hab. La incidencia de pacientes sintomáticos en Baleares se estima en 4-6 nuevos pacientes /año (8-11). Una segunda zona endémica en España es Huelva.

Debido a que el hígado es el mayor órgano productor de proteína amiloidogénica, una opción de tratamiento disponible de la ATTRh es el trasplante hepático (12), que consigue estabilizar la progresión de la neuropatía sensorial y motora en aproximadamente el 60% de los pacientes, principalmente en los receptores de trasplante con la mutación V50M en estadios tempranos (un 20% la mejoran, aunque la reversibilidad es extremadamente rara) y por tanto aumentar la supervivencia. En general, los pacientes V50M tienen una supervivencia a los 5 años del 85% (13). Sin embargo, los síntomas cardíacos, oculares y del sistema nervioso central no parecen mejorar tras el trasplante, y entre un 15-20% de los pacientes empeoran (14). El trasplante hepático tiene una mortalidad asociada de aproximadamente el 10% (4).

Como opciones farmacológicas de tratamiento de la ATTRh, tafamidis está indicado para el retraso de la neuropatía periférica en pacientes con polineuropatía sintomática en estadio 1 de la enfermedad (4). En pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad, se dispone de ensayos que muestran eficacia de diflunisal con mejoras significativas en la neuropatía y la calidad de vida (15), si bien diflunisal no dispone de la autorización en ATTRh. Inotersén y patisirán son dos medicamentos de reciente autorización en el momento de elaboración de este informe, y se encuentran indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes en estadios 1 o 2 de la enfermedad.

### INOTERSÉN (TEGSEDI®) (16)

Inotersén (Tegsedí®) está indicado para el tratamiento de polineuropatía en estadio 1 ó 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

Inotersén se presenta en jeringas precargadas de 284 mg. La dosis recomendada es de 284 mg de inotersén por vía subcutánea una vez por semana.

Debido a que inotersén puede reducir el número de plaquetas en sangre, es necesario vigilar el recuento de plaquetas, y si es necesario ajustar la dosis y frecuencia de administración.

Con fecha 26 de marzo de 2014 inotersén fue designado medicamento huérfano.

### Farmacología (16)

Inotersén es un oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) 2'-O-2-metoxietil (2'-MOE) fosforotioato inhibidor de la producción de transtiretina (TTR) humana. La unión selectiva del inotersén al ARN mensajero (ARNm) de la TTR provoca la degradación del ARNm de la TTR de tipo tanto mutante como salvaje. Esto evita la síntesis de la proteína TTR en el hígado, lo que da lugar a reducciones significativas en los niveles de la proteína

TTR de tipo mutado y salvaje secretada por el hígado hacia la circulación.

La TTR es una proteína transportadora para la proteína de unión a retinol 4 (RBP4, por sus siglas en inglés), que es la transportadora principal de la vitamina A (retinol). En consecuencia, se espera que la reducción en la TTR circulante dé lugar a una reducción en los niveles plasmáticos de retinol a valores por debajo del límite inferior normal.

### Eficacia (16,17)

Los datos de eficacia de inotersén en el tratamiento de la ATTRh proceden del estudio pivotal fase II/III CS2 (NEURO-TTR) y del estudio fase III de extensión abierto CS3 (OLE).

#### Estudio pivotal CS2 (NEURO-TTR)

Ensayo fase II/III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, de 15 meses de duración, en el que se incluyeron pacientes con polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina (ATTRh-PN), estadio 1 y 2.

El estudio incluyó pacientes de entre 18 y 82 años, con PAF-TTR estadio 1 y 2, que tuvieran una puntuación basal en la escala de afectación neuropática (NIS, por sus siglas en inglés)  $\geq 10$  y  $\leq 130$ , con amiloidosis documentada por biopsia y mutación de la TTR confirmada. En Alemania, Portugal y Argentina, además, los pacientes en estadio 1 debían haber fracasado -o bien ser intolerantes o no candidatos- al tratamiento con tafamidis.

Algunos criterios de exclusión fueron trasplante hepático previo, insuficiencia cardíaca NYHA  $\geq 3$ , insuficiencia renal, otras causas de neuropatía sensorial/motora o autonómica como enfermedades autoinmunes, plaquetas  $< 125 \times 10^9/l$  u otras alteraciones analíticas.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 2:1 a recibir 284 mg de inotersén o placebo en inyección subcutánea, una vez a la semana (excepto la primera semana, que recibieron 3 dosis), durante 65 semanas. Además del fármaco de estudio, todos los pacientes tomaron suplementos de vitamina A a las dosis diarias recomendadas.

Se estratificó a los pacientes según el estadio de la enfermedad (1 frente a 2), mutación TTR (V30M frente a no V30M) y tratamiento previo con tafamidis o bien diflunisal (sí vs no).

Se aleatorizaron 173 pacientes, de los cuales 172 recibieron la medicación de estudio (112 inotersén y 60 placebo). La mayoría de los pacientes (80,3%) completaron el estudio.

Se estableció una población cardiomiopatía-ecocardiograma (CM-ECHO), para valorar los efectos cardíacos de inotersén, conformada por aproximadamente un 62% de la población del estudio (66,4% vs 55% en inotersén y placebo respectivamente), y se compuso de pacientes que:

- tenían diagnóstico de cardiomiopatía por transtiretina (hATTR-CM) al inicio del estudio (40% de los pacientes), o bien,

- eran elegibles para participar en el subgrupo ECHO, por cumplir los siguientes criterios de inclusión del subestudio ECHO: espesor de la pared del ventrículo izquierdo  $\geq 13$  mm y sin historia de hipertensión en los 12 meses previos al screening. Participaron en este subgrupo 66 pacientes, el 38,2% de la población (38,9% vs 36,7% en inotersén vs placebo respectivamente).

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad se muestran en la tabla 2. Los pacientes fueron predominantemente de raza blanca (92%), el 69% fueron varones y la edad media fue de 59,2 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban la mutación V30M, dos tercios tenían estadio 1 y el 58% había recibido tratamiento previo con tafamidis o diflunisal.

Las características demográficas estuvieron bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento (tabla 2). Lo mismo puede concluirse para las características basales de enfermedad, con la excepción de diferencias numéricas observadas en la gravedad de la neuropatía, duración de la cardiomiopatía y presencia de síntomas cardíacos, en todos los casos más graves en el grupo de inotersén.

**Tabla 2: Datos demográficos y clínicos al inicio**

	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)
Edad (años), media (DE)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Edad 65 años y más, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Hombre, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, media (DE)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, media (DE)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Estadio de la enfermedad, n (%)		
Estadio 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Estadio 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutación TTR V30M <sup>1</sup> , n (%)		
Sí	33 (55,0)	56 (50,0)
No	27 (45,0)	56 (50,0)
Tratamiento previo con tafamidis o diflunisal <sup>1</sup> , n (%)		
Sí	36 (60,0)	63 (56,3)
No	24 (40,0)	49 (43,8)
Presencia de cardiomiopatía <sup>2</sup> , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
ATTRh-PN Duración de la enfermedad <sup>3</sup> (meses) media (DE)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Duración de la cardiomiopatía (meses) media (DE)	34,1 (29,33)	44,7 (58,0)

<sup>1</sup> Basado en la base de datos clínicos

<sup>2</sup> Definida como todos los pacientes con un diagnóstico de cardiopatía amiloide familiar por transtiretina al ingreso al estudio o engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo  $> 1,3$  cm en el ecocardiograma, sin antecedentes conocidos de hipertensión persistente

<sup>3</sup> Duración a partir del inicio de los síntomas a la fecha del consentimiento informado

Las variables co-primarias de eficacia fueron el cambio desde el valor basal a la semana 66 en la puntuación de la Escala de afectación neuropática +7 modificada (mNIS+7, *Modified neuropathy impairment score* +7) y en la puntuación total del cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QoL-DN).

La escala mNIS+7 está formada por dos puntuaciones compuestas [NIS *composite score* (con un máximo de 244 puntos) y la puntuación compuesta modificada +7 (máximo 102,32 puntos)], con una puntuación entre -22,3 y 346,3 (a mayor puntuación, peor función), y evalúa dominios de fuerza, reflejos, sensibilidad, conducción nerviosa y función autonómica.

Norfolk QoL-DN es un cuestionario de 35 ítems que comprende 5 dominios (funcionalidad física/neuropatía de fibras grandes; síntomas; actividades de la vida diaria; neuropatía de pequeñas fibras; y neuropatía autonómica), con puntuación entre -4 y 136 (a mayor puntuación, peor calidad de vida).

En ambos cuestionarios un descenso en la puntuación indica mejoría.

Algunas variables secundarias fueron el índice de masa corporal (IMC) y el modificado (IMCm), los componentes de la escala mNIS+7 y del cuestionario Norfolk QoL-DN, Global Longitudinal Strain (GLS) por ECHO y NIS+7.

Como variables terciarias se evaluaron el cuestionario SF-36, los componentes individuales de la escala NIS y de la puntuación modificada+7.

Como variables exploratorias se evaluaron parámetros ecocardiográficos (excepto GLS), NT-proBNP, la puntuación de discapacidad de la polineuropatía (*Polyneuropathy Disability score*) y puntuación total y de dominios individuales de los síntomas y cambios de la neuropatía (NSC).

El análisis primario de eficacia se realizó sobre la población FAS (*full analysis set*) e incluyó a los sujetos que recibieron al menos una dosis de la medicación del régimen de estudio y que tenían al menos un valor posterior al basal para las escalas mNIS+7 y Norfolk QoL-DN (95,4% de los pacientes: 93,8% vs 98,3% en inotersén vs placebo). El análisis se realizó de forma jerárquica, evaluando en primer lugar mNIS+7 y después Norfolk QoL-DN.

Los cambios respecto a los valores basales para ambas variables principales (mNIS+7 y Norfolk QoL-DN) mostraron un beneficio estadísticamente significativo en favor del inotersén en las semanas 35 y 66, tanto para el análisis primario de eficacia como para los análisis de sensibilidad.

En el análisis primario, los cambios en la puntuación compuesta del valor inicial mNIS+7 a la semana 66 mostraron una diferencia del cambio entre los grupos de tratamiento para se -19,73 (IC95% : -26,43, -13,03;  $p < 0,001$ ). El cambio respecto al valor basal en el cuestionario Norfolk QoL-DN fue -11,68 (IC95%: -18,29, -5,06;  $p < 0,001$ ) en la semana 66. El incremento de la puntuación mNIS+7 desde el valor basal fue de 4,2 puntos vs 24,9 puntos en los grupos de inotersén y placebo, respectivamente.

Se realizaron hasta 13 análisis de sensibilidad predefinidos. Los resultados de estos análisis fueron consistentes con el análisis principal. El análisis de sensibilidad 6 “*multiple imputation assuming jump to reference*” (*placebo-based multiple imputation*), se ha considerado el de mayor relevancia. En este análisis se observó una diferencia estadísticamente significativa en la semana 66 a favor de inotersén para la escala mNIS+7 de -14,86 (IC 95% -22,55;-7,22,  $p < 0,001$ ) y para la escala Norfolk QoL-DN de -8,56 (IC 95% 15,42;-1,71,  $p = 0,015$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3: Análisis de sensibilidad 6 de las variables principales mNIS+7 y Norfolk QoL-DN**

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)
Cambio Semana 66				
n	60	112	59	111
MMC (EE)	25,43 (3,23)	10,54 (2,40)	12,94 (2,84)	4,38 (2,16)
IC 95%	19,11-31,75	5,86-15,24	7,38-18,51	0,11-8,64
Diferencia en MMC (inotersén-Placebo)		-14,89		-8,56
IC 95%		-22,55;-7,22		-15,42;-1,71
Valor de p		<0,001		0,015

Se llevó a cabo un análisis de respondedores utilizando umbrales de entre 0 a 30 puntos de aumento con respecto al inicio. Se definió al paciente que responde al tratamiento como el sujeto de la población FAS que tuvo un cambio con respecto al inicio menor o igual al valor umbral. A los sujetos que interrumpieron de forma prematura el tratamiento, con independencia de la causa, o que carecían de datos para la semana 66 se los considera como pacientes que no responden al tratamiento.

El grupo de inotersén tuvo una tasa de respuesta superior al grupo placebo de forma consistente en todos los umbrales evaluados (incrementos de 0 a 30 puntos), siendo la diferencia 2 veces mayor frente al grupo de placebo en cada umbral evaluado. Usando el menor umbral con significación estadística, incremento de  $\leq 2$  puntos en mNIS+7, la tasa de respuesta (mejora o no progresión de la neuropatía) en el grupo de inotersén fue dos veces superior que en el grupo placebo (37,7% vs 18,6%,  $p = 0,011$ ).

En el 39,6% de los pacientes tratados con inotersén hubo mejoría o empeoramiento nulo en la escala Norfolk QoL-DN (utilizando el umbral de incremento de  $\leq 0$  puntos) en comparación con el 23,7% para el grupo placebo ( $p < 0,039$ ).

Los resultados de las variables primarias se ven apoyados por los de las variables secundarias, terciarias y exploratorias (estadísticamente significativas o con tendencia a favor de inotersén).

Cuando se estudiaron los componentes individuales de la calidad de vida relacionada con la neuropatía se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de inotersén en el funcionamiento físico/neuropatía de fibra gruesa, actividades de la vida diaria y dominios de síntomas. Sin embargo las mejoras en los dominios de calidad de vida de la neuropatía de fibra fina y autonómica no fueron estadísticamente significativas.

Para las variables secundarias, se observaron resultados estadísticamente significativos a favor de inotersén para el cambio desde el valor basal en las puntuaciones compuestas de la escala NIS y NIS+7, tanto en la semana 35 como en la semana 66. Los resultados del IMC y IMC<sub>m</sub> no fueron concluyentes, ya que el cambio desde el valor basal fue pequeño y no significativo. A pesar de que se observó una tendencia a favor de inotersén, no se pudo confirmar con los resultados de IMC<sub>m</sub>. Cuando se utilizó el análisis de sensibilidad 6, el tamaño del efecto fue menor en comparación con los análisis MMRM. Los resultados no fueron estadísticamente significativos para las puntuaciones relativas a la conducción nerviosa, de los reflejos y autonómicas.

En relación a los subgrupos, se estudiaron las variables co-primarias en los subgrupos preespecificados al inicio del estudio (mutación V30M sí vs no, estadio 1 vs 2, tratamiento previo sí vs no) y en otros: presencia de cardiomiopatía, región geográfica y algunas características demográficas (edad, sexo, raza).

Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos en las dos variables, mNIS+7 y puntuación total QoL-DN, tan solo con algunas dudas en la edad para QoL-DN y raza, pero la dudosa valoración estadística de estas diferencias, el muy reducido número de pacientes y la inconsistencia entre los resultados entre subgrupos para ambas medidas hacen que la fiabilidad y aplicabilidad de estas observaciones sea muy cuestionable.

Se observó que el tamaño del efecto parece ser algo mayor en los pacientes con estadio 2 que en aquellos con estadio 1 (para el mNIS+7, con cambios de -29,1 vs -14,2 para los estadios 2 vs 1).

En base a los resultados en la población CM-ECHO, el efecto de inotersén sobre la cardiomiopatía no se demostró al no evidenciarse mejoras significativas en GLS (Global Longitudinal Strain) o parámetros cardíacos (capa longitudinal global u otras medidas ecocardiográficas, incluida la fracción de eyección, el grosor de la pared posterior y la masa ventricular izquierda).

#### Estudio de extensión CS3

Estudio fase III de extensión, abierto, multicéntrico (aún en marcha). Se incluyeron la mayoría de los pacientes que habían completado el estudio CS2 (133 pacientes de un total de 139) para recibir inotersén una vez a la semana durante 260 semanas adicionales (5 años). Todos los pacientes recibieron inotersén,

independientemente de si habían recibido en el estudio CS2 inotersén o placebo. Los pacientes que no terminaron el estudio CS2 podían incluirse en este estudio de extensión si lo consideraba el investigador. A los pacientes que no se incluyeron en este estudio de extensión -bien porque declinaron participar tras haber completado el estudio CS2, o bien porque no llegaron a completar el estudio pivotal-, se les hizo un seguimiento de 6 meses tras el periodo de tratamiento para evaluar la eficacia y seguridad.

Aproximadamente el 45% de los pacientes del estudio CS3 tenían hATTR-CM cuando entraron en el estudio CS2.

Se estudiaron las mismas variables que en el estudio pivotal CS2, pero en este caso fueron objetivos secundarios.

Los resultados obtenidos en el estudio de extensión abierto CS3 corroboraron los resultados obtenidos con el estudio CS2 y la eficacia se mantuvo durante toda la duración de CS3. Sin embargo, en este estudio la magnitud del efecto fue mayor en los pacientes del grupo placebo-inotersén que en los del grupo inotersén-inotersén.

### Seguridad (16,17)

Los datos de seguridad se basan en los resultados del estudio pivotal fase II/III CS2 (con una duración de 15 meses de tratamiento) y en el análisis intermedio del estudio abierto de extensión CS3(aún en marcha). El estudio CS2 incluyó 113 pacientes en el grupo de inotersén, 112 de los cuales recibieron al menor una dosis de inotersén. El 75,9% y el 81,7% de los pacientes tratados con inotersén y placebo, respectivamente, en el ensayo CS2 entraron en el ensayo de extensión CS3 para recibir inotersén a largo plazo (5 años). El 70% y el 43% de los pacientes del estudio de extensión llevan uno y dos años en tratamiento con inotersén, respectivamente.

Prácticamente todos los pacientes presentaron algún acontecimiento adverso (AA) en ambos grupos de tratamiento.

Los acontecimientos adversos de especial interés (AAEI) y los acontecimientos adversos graves (AAG) fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron inotersén que en placebo (32% vs 22% para AAG).

Se produjeron 10 muertes en los pacientes que recibieron inotersén (5 en el grupo inotersén en el estudio CS2 y otras 5 en el grupo inotersén-inotersén en el estudio CS3) y ninguna en los pacientes de los brazos placebo y placebo-inotersén de los estudios CS2 y CS3. De las 5 muertes del estudio CS2, una de ellas se debió a hemorragia intracraneal asociada a trombocitopenia severa y 4 estuvieron relacionadas con la progresión o complicaciones de la enfermedad.

Los AA más frecuentes que afectaron a más del 10% de los pacientes, y con una diferencia de más del 5% respecto a placebo fueron: eritema en el lugar de inyección (31,3% vs 0%), náusea, fatiga, dolor de cabeza, dolor en el lugar de inyección (20,5% vs 6,7%), edema periférico, pirexia (19,6% vs 8,3%), resfriado (19,9% vs 3,3%), mialgia, vómitos (15,2% vs 5%), trombocitopenia (13,4% vs 1,7%), anemia (13,4% vs 3,3%), prurito en el lugar de inyección (11,6% vs 0%), disminución en el recuento de plaquetas (10,7% vs 0%) y alteraciones de las pruebas de función hepática (12,5% vs 6,7%).

En el estudio de extensión CS3, experimentaron AA relacionados con el tratamiento el 89,4% de los pacientes del grupo inotersén-inotersén y el 93,9% de los pacientes del grupo placebo-inotersén. Esto puede deberse a que los AA ocurren más frecuentemente al inicio del tratamiento con inotersén, sobre todo durante los 6 primeros meses (siendo lo más frecuente pirexia, reacciones en el lugar de inyección y cefalea), y disminuyen con el tiempo.

Los AA fueron leves-moderados en dos tercios de los pacientes. De estos EA relacionados con el tratamiento, la mayoría se consideraron provocados por el inotersén el 77,7% en el estudio CS2 y el 38,3% en el estudio CS3.

Las reducciones de dosis por AA relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes cuanto mayor fue la exposición al inotersén.

Las tasas de discontinuación del tratamiento en el estudio CS2 fueron del 23% en el grupo inotersén y 13,3% en el grupo placebo, siendo los principales AA (14,2%) o AAGs (1,7%). Los AAGs que llevaron de forma más frecuente a discontinuación fueron trombocitopenia (4 pacientes) y glomerulonefritis (2 pacientes). Las discontinuaciones debidas a progresión de la enfermedad fueron de 1,8% en inotersén y de 5% en placebo.

En el estudio CS3, los pacientes del grupo inotersén-inotersén discontinuaron por EA relacionados con el tratamiento en mayor proporción que los de placebo-inotersén (9,4% vs. 4,1%).

Se debe tener en cuenta que en el estudio CS2 más del 50% de los pacientes tuvieron una o más pausas durante el tratamiento.

### Acontecimientos adversos de especial interés (AAEI):

*AA oculares potencialmente relacionados con el déficit de vitamina A:*

Menos pacientes del brazo de inotersén (27,7%) tuvieron AA oculares en comparación con los del brazo placebo (38,3%). Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento por EA oculares.

### *Trombocitopenia:*

En el estudio pivotal, se observó trombocitopenia en el 24,1% de los pacientes de inotersén y en el 1,7% de los pacientes de placebo. Una mayor exposición (tratamiento continuo con inotersén en los estudios CS2 y CS3) no incrementó la tasa de trombocitopenia (en el estudio CS3 la incidencia disminuyó a 14,1%). La mayoría fueron leves-moderados. En CS3 se observaron cuatro pacientes con trombocitopenia grado 3 y un paciente con grado 4. En todos los pacientes con trombocitopenia grados 3 y 4 se detectaron anticuerpos antiplaquetarios.

En el estudio NEURO-TTR se observaron reducciones en el recuento de plaquetas por debajo del LIN ( $140 \times 10^9/l$ ) en el 54% de los pacientes tratados con inotersén y en el 13% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron recuentos de plaquetas confirmados de  $< 75 \times 10^9/l$  en el 10,7% de los pacientes tratados con inotersén en CS2 y CS3. Tres pacientes (3%) en tratamiento con inotersén en CS2 presentaron recuentos de plaquetas  $< 25 \times 10^9/l$ ; uno de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal mortal.

### *Daño renal:*

El 20,5% de los pacientes tratados con inotersén y el 10% de los tratados con placebo en CS2 reportaron AA relacionados con el tratamiento a nivel renal. Se observaron cuatro casos de glomerulonefritis con inotersén, tres posiblemente relacionados con inotersén en CS2 y uno, no confirmado, en un paciente en el estudio CS3 que recibió inotersén-inotersén. En CS2 además, se detectó un caso de glomerulonefritis en un paciente que recibió placebo.

Los datos de seguridad a largo plazo son limitados, pues el estudio de extensión de 5 años continúa en marcha.

Debe vigilarse el recuento de plaquetas y alteraciones de la función renal, y actuar según las recomendaciones de ficha técnica (16).

## DISCUSIÓN

La ATTRh una enfermedad rara, multisistémica y progresiva que se manifiesta generalmente en forma de polineuropatía sensitivo-

motora y autonómica, con presencia en ocasiones de otras manifestaciones como cardiomiopatía o nefropatía (2).

Existen diferentes escalas de estratificación de la enfermedad siendo una de las más utilizadas la indicada en la tabla 1 (5,6). La enfermedad se clasifica en tres estadios según la afectación de la movilidad, siendo el estadio 3 el de mayor afectación, ya que el paciente se encuentra postrado o en silla de ruedas.

Una opción de tratamiento disponible de la ATTRh es el trasplante hepático (13) en un grupo seleccionado de pacientes (en estadios iniciales de la enfermedad, según estado cardíaco, existencia de donante, y estado inmunológico, entre otros) (17). El beneficio del trasplante se observa fundamentalmente en la afectación neuropática sensorial y motora, con posibilidad por tanto de aumentar la supervivencia, si bien el trasplante hepático tiene una mortalidad asociada de aproximadamente el 10% (4). A pesar del trasplante hepático, los pacientes pueden seguir progresando a nivel cardíaco, ocular o del sistema nervioso central (18-21).

Hasta el momento, el único medicamento autorizado en la UE para el tratamiento de la ATTR era el tafamidis, de administración oral, con indicación en estadio 1.

Inotersén y patisirán han sido autorizados para el tratamiento de polineuropatía en pacientes adultos con ATTRh en estadio 1 o 2. Inotersén se administra vía subcutánea y patisirán, intravenosa.

Inotersén es un oligonucleótido antisentido inhibidor de la producción de TTR humana. La unión selectiva del inotersén al ARNm de la TTR provoca la degradación del ARNm, evitando la síntesis de la proteína TTR en el hígado, con la consiguiente reducción de los niveles de la proteína TTR en la circulación (16).

En el estudio pivotal de inotersén, NEURO-TTR CS2 (17), en relación a las características basales de la población incluida, el 52,3% tenían la mutación V30M, el 54,7% habían recibido tratamiento previo con tafamidis o diflunisal y el 34,3% presentaban estadio 2 de la enfermedad.

Los pacientes del grupo de inotersén, presentaron en el momento basal, diferencias numéricas con una enfermedad más avanzada y una mayor neuropatía autonómica, neuropatía sensorial y motora, y cardiomiopatía, en comparación con los pacientes del grupo de placebo. Estas diferencias entre ambos grupos de tratamiento podrían potencialmente haber sesgado los resultados a favor de placebo.

Las variables co-primarias (cambio desde el valor basal en la puntuación mNIS+7 y Norfolk QoL-DN) mostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor de inotersén en la semana 66. Estas dos variables se midieron de forma jerárquica (primero mNIS+7 y luego Norfolk) y se considera que son variables adecuadas porque reflejan adecuadamente la condición clínica de estos pacientes y detectan la progresión de la enfermedad.

El análisis primario, por MMRM, puede sobreestimar el efecto de inotersén al medirlo únicamente en los pacientes que no discontinuaban el tratamiento. El análisis de sensibilidad 6 se considera como el análisis de mayor relevancia, pues no excluye a los pacientes del análisis y utiliza una asunción razonable para el manejo de los datos faltantes tras la interrupción del tratamiento. En este análisis la diferencia del cambio desde el valor basal a la semana 66 para inotersén respecto a placebo fue de -14,86 y -8,56 para mNIS+7 y Norfolk QoL-DN; respectivamente. Si bien, tanto los pacientes que recibieron inotersén como los que recibieron placebo aumentaron su puntuación en la semana 66 respecto al valor basal en la escala mNIS+7, es decir, empeoraron, la diferencia del cambio fue menor de forma estadísticamente significativa a favor de inotersén. Estos resultados se consideran clínicamente relevantes. El tratamiento con inotersén ralentizó la progresión de la polineuropatía

y estabilizó la calidad de vida relacionada con la neuropatía en comparación con el grupo placebo.

Para las variables secundarias y terciarias no fueron significativos los resultados de las puntuaciones relativas a la conducción nerviosa, de los reflejos y autonómica.

Se hizo un análisis de respuesta que mostró la consistencia del beneficio de inotersén sobre múltiples umbrales en la semana 66. En la variable mNIS+7, la tasa de respuesta (mejora o no progresión de la neuropatía) fue dos veces superior en inotersén en comparación con placebo (37,7% vs 18,6%); y en la escala Norfolk QoL-DN hubo mejoría o empeoramiento nulo en el 39,6% vs 23,7% en inotersén frente a placebo. El beneficio de inotersén fue consistente en los diferentes subgrupos estudiados. El efecto parece algo mayor en la enfermedad estadio 2 para mNIS+7.

En relación a la afectación de la enfermedad a nivel cardíaco, se incluyeron en la población CM-ECHO el 66,4% y el 55,0% de los pacientes en los brazos de inotersén y placebo. Sólo se incluyeron pacientes con estadios iniciales de enfermedad cardíaca (NYHA I y II). El efecto de inotersén sobre la cardiomiopatía no se demostró al no evidenciarse mejoras significativas en GLS o parámetros cardíacos tras 15 meses de tratamiento. Aunque sí se observa un pequeño beneficio en los parámetros ECHO y biomarcadores, este no es consistente, y debería demostrarse efecto sobre la morbilidad y mortalidad, o al menos un beneficio en pruebas funcionales como el TM6M o VO<sub>2</sub>max durante el ejercicio, que no se estudiaron. Con los datos disponibles, podemos decir que no hay evidencia de que inotersén mejore la afectación cardíaca. Si bien, las evaluaciones realizadas a las 35 y 62 semanas se consideran demasiado tempranas para encontrar diferencias.

Los datos del estudio de extensión OLE CS3 sugieren un retraso sostenido de la progresión de la polineuropatía, aunque el efecto en la mejora de la calidad de vida relacionada con la neuropatía parece disminuir ligeramente a lo largo de 52 semanas adicionales de tratamiento. Aunque el efecto fue menor en los pacientes del grupo inotersén-inotersén que en los pacientes del grupo placebo-inotersén, al considerar la duración total de los dos estudios (CS2+CS3) fue mayor el beneficio para inotersén-inotersén, lo que indica que los beneficios pueden ser mayores cuando se inicia el tratamiento de forma temprana, aunque esta hipótesis debe ser confirmada.

Inotersén presenta un perfil de efectos adversos manejable, si bien, debido a que se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas (con un caso de muerte por hemorragia cerebral), riesgo de glomerulonefritis y posible deterioro de la función renal, se deben monitorizar el recuento de plaquetas y la función renal. Así mismo, se deben administrar suplementos de vitamina A para reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular. No existe evidencia sobre el impacto del tratamiento con inotersén en la supervivencia de los pacientes con ATTRh. Se desconoce la seguridad a largo plazo.

El primer medicamento autorizado para el tratamiento de ATTRh fue tafamidis. Tafamidis presenta un mecanismo de acción diferente, siendo un estabilizador específico del tetrámero de la transtiretina. Está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (22).

En relación a la eficacia de tafamidis, se evaluó en el ensayo pivotal Fx-005 (fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo), de 18 meses de duración y que incluyó pacientes en estadio 1 y mutación V30M. Las covariables primarias fueron el porcentaje de respondedores en la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores (NIS-LL, definidos como aquellos con una mejora o estabilización de la progresión de la enfermedad considerada como un cambio en la escala NIS-LL <2 respecto al

estado basal) y el cambio del cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (23).

En relación a la cardiomiopatía, recientemente se han publicado los resultados del estudio ATTR-ACT con tafamidis sobre la progresión de la cardiopatía (24). Sin embargo, la indicación se limita al retraso de la alteración neurológica (periférica).

Los resultados de las covariables primarias según el análisis por ITT, no dieron lugar a diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. Sin embargo, con el análisis pre-especificado de la población evaluable (en el que se consideraron sólo aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento y no abandonaron el estudio por trasplante hepático u otra causa, ni presentaron infracciones graves del protocolo), sí se observaron diferencias estadísticamente significativas para ambas variables. La proporción de pacientes respondedores según la escala NIS-LL fue del 60,0 % en el grupo tafamidis y del 38,1 % en el grupo placebo. Respecto a la calidad de vida, se obtuvo una mejora absoluta de 8,8 puntos en la escala Norfolk QoL-DN. La magnitud del efecto del fármaco parece mantenerse en el estudio de extensión de 12 meses de duración. Si bien, estos últimos datos deben interpretarse con cautela debido a la naturaleza abierta y no controlada del estudio de extensión.

Las reacciones adversas más frecuentes con tafamidis fueron diarrea, infecciones del tracto urinario, dolor en las extremidades y parte superior del abdomen, mialgia e infecciones vaginales.

No hay comparaciones directas entre tafamidis e inotersén. Las comparaciones indirectas ajustadas entre tafamidis e inotersén son complicadas por las diferentes escalas utilizadas para medir los efectos neurológicos (NIS-LL en tafamidis y mNIS+7<sub>ionis</sub> en inotersén), ya que para tafamidis sólo se midió el efecto en extremidades inferiores. Por otra parte, también existen diferencias en las poblaciones incluidas, ya que al menos la mitad de los pacientes tratados con inotersén habían recibido previamente tafamidis o diflunisal, por lo que pacientes tratados con estos medicamentos en los que exista evolución de la enfermedad podrían obtener beneficio del tratamiento con inotersén. Respecto a la mutación V30M, la tenían todos los pacientes del estudio de tafamidis y el 52,3% de los pacientes del estudio de inotersén. En relación al estadio de la enfermedad, todos los pacientes del estudio de tafamidis eran estadio 1, mientras que en el estudio de inotersén el 65,7% de los pacientes.

Patisirán es otro fármaco autorizado para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (25).

La eficacia de patisirán se estudió en el ensayo APOLLO (26), fase III, multicéntrico, aleatorizado 2:1, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 225 pacientes con amiloidosis transtiretina con una mutación en TTR y polineuropatía sintomática.

En el momento inicial, el 46% de los pacientes tenían enfermedad en estadio 1 y el 53% en estadio 2. Aproximadamente la mitad (53%) de los pacientes había recibido tratamiento previo con tafamidis o diflunisal. El 49% y el 50% de los pacientes presentaban la clase I o II de la NYHA, respectivamente y aproximadamente la mitad de los pacientes (56%) tenía afectación cardíaca. Las características basales demográficas y clínicas de los pacientes estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento, aunque había más pacientes con mutación no-V30M y afectación cardíaca, en el grupo de patisiran.

Para la variable principal, cambio en la puntuación mNIS+7 desde el valor basal hasta el mes 18, los pacientes que recibieron patisiran redujeron la puntuación de mNIS+7 en 6 puntos, mientras que los que recibieron placebo la aumentaron 28 puntos. La

diferencia del cambio en la puntuación de mNIS+7 fue de -34, estadísticamente significativo a favor de patisiran.

La calidad de vida asociada a la neuropatía se midió como variable secundaria mediante el cuestionario Norfolk QoL-DN. Las puntuaciones iniciales fueron 59,6 puntos y 55,5 puntos, y tras 18 meses fueron de -6,7 y 14,4 puntos, para patisiran y placebo, respectivamente. La diferencia fue de -21,1 puntos, estadísticamente significativa a favor de patisiran.

Los EA que ocurrieron más frecuentemente con patisiran que con placebo fueron edema periférico (30% vs. 22%) y reacciones relacionadas infusión (19% vs. 9%). Estos EA fueron de intensidad leve-moderada. La mortalidad fue similar en el grupo de patisiran (7 muertes) y el grupo placebo (6 muertes).

No existen comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre inotersén y patisiran. Las poblaciones incluidas en los ensayos de inotersén y patisiran, son bastante similares, pero con alguna diferencia: hubo más pacientes con estadio 2 de la enfermedad tratados con patisiran (53%) que con inotersén (33,9%), si bien la clasificación se realizó en base al FAP en el ensayo de patisiran y en base al PND en el ensayo de inotersén.

La puntuación mNIS+7 mide la fuerza motora, los reflejos, la conducción nerviosa y la función autonómica. Se han utilizado dos versiones diferentes de esta escala en los ensayos clínicos de inotersén (mNIS+7<sub>ionis</sub>) y patisiran (mNIS+7), que se diferencian en su evaluación de la función autonómica, la y en la diferente puntuación que dan a la conducción nerviosa. Estas diferencias hacen que la puntuación total pueda llegar a ser de 304 puntos para mNIS+7 y de 346,6 puntos para mNIS+7<sub>ionis</sub> (27).

Aparentemente la magnitud del efecto es mayor con patisiran que con inotersén para la neuropatía. Se debe tener en cuenta que en el ECA de patisiran la calidad de vida asociada a neuropatía fue un objetivo secundario, mientras que en el ECA de inotersén fue una co-variable primaria. Además, hay que tener en cuenta las diferencias en la definición y puntuación de la variable primaria (mNIS+7 y mNIS<sub>ionis</sub> en los ECA de patisiran e inotersén, respectivamente), que mide la afectación neurológica, lo que impide extraer conclusiones sobre el beneficio de uno sobre el otro.

Existen diferencias en la administración de inotersén y patisiran. La administración de inotersén es más cómoda pues se administra en inyección subcutánea una vez por semana, y no requiere premedicación, aunque requiere la realización de analíticas al menos cada dos semanas para monitorizar las plaquetas. Por su parte, patisiran se administra por perfusión intravenosa cada 3 semanas, y se debe premedicar a los pacientes con corticoides, paracetamol, y antagonistas H1 y H2. Si bien, patisiran se puede administrar en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado adecuadamente 3 perfusiones, esta debe realizarse por un profesional sanitario, lo que puede ser complicado para algunos pacientes en la práctica real. Tafamidis se administra vía oral.

La necesidad de continuidad del tratamiento en práctica clínica se fundamenta en criterios clínicos, en el cambio de estadio de la polineuropatía, en la puntuación del NIS y en los resultados de la electroneurografía.

## CONCLUSIÓN

Inotersén (Tegsedí®) está indicado para el tratamiento de polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTRh). La dosis recomendada es de 284 mg de inotersén por vía subcutánea una vez por semana.

Inotersén ha demostrado reducir la progresión frente a placebo, de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante, de

las puntuaciones mNIS+7 (-14,89) y Norfolk QoL-DN (-8,56). El tratamiento con inotersén ralentizó la progresión de la polineuropatía y estabilizó la calidad de vida relacionada con la neuropatía. Los datos con mayor duración de tratamiento sugieren un retraso sostenido de la progresión de la polineuropatía, aunque el efecto en la mejora de la calidad de vida relacionada con la neuropatía parece no ser duradero.

No existe evidencia sobre el impacto del tratamiento con inotersén en la supervivencia de los pacientes con ATTRh.

La eficacia de inotersén sobre la cardiomiopatía no se considera demostrada.

En general el perfil de seguridad es manejable. Los AA más frecuentes fueron eritema en el lugar de inyección, náusea, fatiga, dolor de cabeza, dolor en el lugar de inyección, edema periférico, pirexia, resfriado, mialgia, vómitos, trombocitopenia, anemia, prurito en el lugar de inyección y disminución en el recuento de plaquetas. Se desconoce la seguridad a largo plazo.

Se debe vigilar el recuento de plaquetas o si aparece glomerulonefritis o deterioro de la función renal, y si fuera necesario reducir la frecuencia de administración o interrumpir el tratamiento.

Inotersén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal o que han recibido trasplante de hígado, ni en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA 3-4.

No se dispone de estudios comparativos directos con tafamidis o patisirán.

Tanto en pacientes con ATTRh con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2, comparaciones indirectas no ajustadas parecen apuntar a un menor efecto de inotersén sobre patisirán para la neuropatía, si bien debido a la dificultad de realizar dichas comparaciones por las diferencias en la definición y puntuación de las variables utilizadas en los estudios pivotaes, inotersén y patisirán se consideran opciones terapéuticas con diferente perfil de efectos adversos (caracterizados por la trombocitopenia y riesgo de sangrado y glomerulonefritis para inotersén y por reacciones infusionales y alteraciones oculares para patisirán) y diferente vía y pauta de administración (inyecciones subcutáneas semanales frente a perfusión intravenosa cada tres semanas respectivamente).

En el caso de estadio 1 de la enfermedad, adicionalmente se dispone de tafamidis. No existen comparaciones indirectas que permitan anticipar una posible mayor eficacia de inotersén respecto a tafamidis en este grupo de pacientes, por lo que en este escenario, el perfil de seguridad y la vía de administración cobran una mayor importancia a la hora de seleccionar el tratamiento. En el caso de patisirán, que al igual que inotersén ha evaluado también su eficacia en polineuropatía autónoma, los datos disponibles frente a tafamidis en polineuropatía periférica parecen apuntar a una mayor eficacia de patisirán, si bien esta comparación procede de análisis de sensibilidad de comparaciones indirectas no ajustadas y por tanto su validez es limitada. Debe tenerse en cuenta que este fármaco requiere de medicación previa y su administración es por perfusión intravenosa. Un aspecto relevante a la hora de seleccionar el tratamiento es que los fármacos que actúan a nivel del ARNm han demostrado eficacia en pacientes previamente tratados con tafamidis o diflunisal, por lo que su uso como primera línea condiciona la posibilidad de emplear tratamientos posteriores en caso de progresión.

La continuidad de tratamiento deberá valorarse en caso de progresión de la enfermedad, definida como el cumplimiento de al menos dos de los siguientes criterios:

- empeoramiento clínico
- cambio de estadio PAF de I a II o de II a III.

- electroneurografía: caída de al menos un 50% en la amplitud CMAP y/o SNAP en un periodo de 12 meses.
- progresión del NIS  $\geq$  a 10 puntos, confirmado en dos evaluaciones separadas en el tiempo, en un periodo de 6 meses.

En el momento de elaboración de este informe, ninguno de los fármacos disponibles se encuentra autorizado para el estadio 3.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Tegsedí® (inotersén) en el tratamiento de polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR). El GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento.*

## REFERENCIAS

1. Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinic-pathologic study. *J Neurol Sci.* 2009 Sep 15;284(1-2):149-54. Doi:10.1016/j.jns.2009.05.001. Epub 2009 Mayo 24
2. Araki S, et al. Pathology of familial amyloidotic polyneuropathy with TTR met 30 in Kumamoto, Japan. *Neuropathology.* 2000 Sep;20 Suppl:S47-51.
3. Swiecicki PL et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. 2015;22(2):123-31. doi: 10.3109/13506129.2015.1019610. Epub 2015 May 27.
4. Informe europeo público de evaluación (EPAR) de Vyndaqel disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human\\_med\\_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
5. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. In: Amyloid and amyloidosis. Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editor. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases; pp. 88–98.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 8: 31-48, 2013
7. Orphan Maintenance Assessment Report (Tegsedí). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tegsedi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tegsedi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
8. Munar-Qués M, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid.* 2005 Mar;12(1):54-61. Review. PubMed PMID: 16076612
9. Teresa Bosch Rovira. Investigación molecular aplicada en las familias con polineuropatía amiloidótica familiar (enfermedad de Andrade) del foco balear. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2008. <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4524/tbr1de1.pdf;jsessionid=9CA6FAA8ABC76E3B4910497E02C6BC41.tdx2?sequence=1>
10. Buades J, Gallego C, Raya M, et al: TTR Amiloidosis polineuropatía amiloidótica familiar en Mallorca: Casuística



- Hospital Son Llàtzer. Estudio de 130 casos. Comunicación Congreso SEMI V133. Rev Clin Esp. 2013;213 (Espec Congr):988
11. Buades J, Ripoll T, Usón M. et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Feb 26;9(1):29. doi: 10.1186/1750-1172-9-29. PubMed PMID: 24572009
12. Stangou, Arie J; Hawkins, Philip N. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology* .October 2004 - Volume 17 - Issue 5 - pp 615-620
13. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2013 Feb;47(2):157-62. doi: 10.1002/mus.23521. Epub 2012 Nov 21. Review. PubMed PMID: 23169427.
14. Buxbaum J N. Evaluation of tafamidis as first-line therapeutic agent for transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 2012; 2:165–
15. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al J; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 25;310(24):2658-67.
16. Ficha Técnica de Tegsedí (inotersén). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT\\_11717001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT_11717001.html)
17. EPAR de Tegsedí-Assessment Report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
18. Buxbaum JN, Brannagan T 3rd, Buades-Reinés J, Cisneros E, Conceicao I, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid.* 2019;1-5. doi: 10.1080/13506129.2018.1554563.
19. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, Dias D, Pessequeiro H, Correia M, Coelho T. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015. 86(2):159-67.
20. Wange N, Anan I, Ericzon BG, Pennlert J, Pilebro B, Suhr OB, Wixner J. Atrial Fibrillation and Central Nervous Complications in Liver Transplanted Hereditary Transthyretin Amyloidosis Patients. *Transplantation.* 2018;102:e59–e66.
21. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant.* 2007;7:2597–2604.
22. Ficha Técnica de Vyndaquel® (tafamidis). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT\\_11717001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT_11717001.html)
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vyndaquel® (tafamidis). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tafamidis-vyndaquel-GCPT.pdf>
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Wad-dington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007–1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689
25. Ficha Técnica de Onpattro® (patisiran). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181320001/FT\\_1181320001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181320001/FT_1181320001.pdf)
26. EPAR de Onpattro disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report\\_pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_pdf)
27. Institute for Clinical and Economic Review, 2018. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha**

**Inés Losada López, MD, PhD**

Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

**Juan Buades Reinés, MD, PhD**

Especialista en Medicina Interna.  
Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares.  
Palma de Mallorca.

**Juan González Moreno, MD**

Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

**María Eugenia Cisneros Barroso, PhD**

Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares.  
Palma de Mallorca.

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

**Servei de Salut. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.