

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis (Vyndaqel®) en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina en pacientes adultos (ATTR-CM)

IPT, 18/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022[†]

Las amiloidosis de tipo transtiretina (ATTR) son un conjunto de enfermedades caracterizadas por mutaciones patogénicas en el gen de la transtiretina (TTR). Dichas mutaciones pueden provocar la desestabilización de la estructura en forma de tetrámero de esta proteína, haciéndola más fácilmente disociable 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 amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) se hereda de manera autosómica dominante. Se han descrito varias mutaciones patogénicas en el gen de la TTR, siendo la más prevalente la Val50Met (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 amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR-CM) se produce por la acumulación de fibrillas de amiloide transtiretina (TTR) en el miocardio produciendo miocardiopatía restrictiva, insuficiencia cardíaca y, en última instancia, la muerte (4).

La ATTR-CM es una enfermedad rara y puede ser de 2 tipos: hereditaria (ATTRh), también denominada familiar, mutante o variante, debido a una mutación patogénica en el gen TTR; y natural o nativa (ATTRwt, *wild type*), también denominada senil, cuando la TTR se vuelve estructuralmente inestable con la edad (4).

– ATTRh: la mutación más frecuente es la Val50Met (antes Val30Met) que da lugar a una afectación predominantemente neurológica con una polineuropatía simétrica, sensitivo-motora, ascendente y de inicio en miembros inferiores. Hasta un 43% de los portadores presentan también una afección cardíaca que es causa frecuente de mortalidad.

– ATTRwt o nativa: anteriormente denominada amiloidosis senil. Su prevalencia no se conoce con exactitud. Es una enfermedad esporádica con inicio típico a partir de los 70 años. Es más frecuente en varones. El depósito de TTR se produce en distintos órganos, aunque la afectación cardíaca es la manifestación clínica principal (5). Estudios

recientes realizados a partir de autopsias de pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (IC-FEp), sugieren que hasta el 17% presentan depósitos de amiloide de tipo ATTRwt. En línea con estos resultados, otro estudio reciente realizado en pacientes hospitalizados con IC-FEp mayores de 60 años, identificó, mediante el uso de gammagrafía ósea, una prevalencia del 13% de ATTRwt (6). Las características asociadas, como el síndrome del túnel carpiano y la estenosis espinal lumbar pueden hacer sospechar esta enfermedad y su diagnóstico precoz (6).

La prevalencia en la UE de ATTRh se estima en 0,1 casos/10.000 habitantes, y de ATTRwt en 3 casos/10.000 habitantes (4).

El diagnóstico de ATTR-CM requiere un alto nivel de sospecha clínica y puede realizarse actualmente mediante métodos no invasivos como una gammagrafía ósea con bifosfonatos marcados con tecnecio 99, asociado a la ausencia de proteínas monoclonales en suero (6).

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 (7), 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 Val50Met de inicio temprano (< 50 años) tienen una supervivencia a los 20 años del 76,5%, los Val50Met de inicio tardío (> 50 años) del 41,5%, los pacientes con otras mutaciones distintas a la Val50Met de inicio temprano del 41% y los de inicio tardío del 40% (8). Sin embargo, los síntomas cardíacos, oculares y del sistema nervioso central no parecen mejorar tras el trasplante, y un 20% de los pacientes empeoran (9). Entre las limitaciones del trasplante hepático como tratamiento de la ATTRh se incluyen la disponibilidad de injertos, la progresión de la enfermedad a nivel neurológico y cardíaco tras el trasplante y una mortalidad sustancial de aproximadamente el 10% (10), además de la morbilidad a largo plazo asociada al uso de inmunosupresores.

El abordaje terapéutico de la ATTRh incluye:

1. *Tratamiento estabilizador del tetrámero*. Tafamidis está autorizado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio I (11). 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 (12), no obstante, no dispone de la autorización en ATTRh.
2. *Tratamiento inhibidor del ARNm de transtiretina y síntesis de proteínas*: se dispone de inotersen (13) y patisirán (14), indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadios 1 o 2.

Hasta el momento, no había un tratamiento específico para la ATTR-CM. Los tratamientos disponibles para el manejo sintomático incluyen diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores del receptor de angiotensina y bloqueantes de canales de calcio de segunda generación. Salvo estos medicamentos y la colocación de un marcapasos en caso de arritmias cardíacas, la única opción de tratamiento actualmente disponible podría ser el trasplante de corazón, o, para algunos pacientes con ATTRh, el trasplante hepático y/o de corazón. El trasplante de hígado puede combinarse con el trasplante de corazón, según la disponibilidad de órganos, la capacidad del paciente para tolerar el trasplante combinado y la gravedad de la amiloidosis cardíaca en el momento del trasplante (4).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

Recientemente ha sido autorizada una nueva indicación de tafamidis en el tratamiento de la ATTR-CM nativa o hereditaria en adultos.

TAFAMIDIS (VYNDAQEL®) (15)

Tafamidis está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM). Esta indicación es objeto del presente informe de posicionamiento terapéutico.

Tafamidis también está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio I para retrasar la alteración neurológica periférica. Para esta indicación la dosis recomendada es de 20 mg de tafamidis meglumina (equivalente a 12,2 mg de tafamidis) por vía oral una vez al día.

La dosis recomendada de tafamidis para la indicación de ATTR-CM es de 61 mg (corresponde a 80 mg de tafamidis meglumina) por vía oral una vez al día.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 mL/min). No se ha estudiado tafamidis en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda precaución.

Cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA (*New York Heart Association*), la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o miocardiopatía.

Tafamidis es un medicamento huérfano (16).

Farmacología (15)

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y ralentiza la disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico.

Eficacia (4,15)

Los datos de eficacia de tafamidis en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM) proceden del estudio fase III (B3461028) (17) para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad y de dos estudios de soporte (B3461025, estudio fase II (18) y B3461045, estudio de extensión, fecha estimada de finalización: 2025).

No se llevaron a cabo estudios específicos de búsqueda de dosis para la indicación de ATTR-CM. La dosis de 20 mg de tafamidis meglumina autorizada para la indicación inicial, fue utilizada en un estudio fase II B3461025 de 35 pacientes con ATTR-CM.

En el ensayo pivotal B3461028, se estudiaron dosis de 20 y 80 mg de tafamidis meglumina, de acuerdo con simulaciones de PK/PD para alcanzar la meseta para la máxima estabilización de la TTR.

Estudio pivotal B3461028(17)

Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de tres brazos, controlado con placebo. Un total de 441 pacientes con ATTR-CM nativa o hereditaria fueron aleatorizados.

El estudio incluyó pacientes entre ≥ 18 y ≤ 90 años de edad, con antecedentes de insuficiencia cardíaca, con al menos una hospitalización previa o evidencia clínica de insuficiencia cardíaca (sin hospitalización) que requiriesen tratamiento diurético, fenotipo cardíaco predominante, evidencia de afectación cardíaca por ecocardiografía, presencia de depósitos de amiloide de transtiretina en muestras de biopsias de tejido cardíaco o extracardiaco, gammagrafía nuclear confirmatoria de la transtiretina, test de la marcha de 6 minutos (TM6M)

de >100 m y NT-proBNP (péptido natriurético pro-B de tipo N-terminal) ≥ 600 pg/mL.

Los principales criterios de exclusión fueron: diagnóstico confirmado de amiloidosis de cadena ligera, tratamiento previo con tafamidis, tasa de filtración glomerular <25 mL/min/1,73m² y tratamiento concomitante con AINEs, tauroursodeoxicolato en combinación con doxiciclina, diflunisal, bloqueantes de los canales de calcio o digitálicos. Otros criterios de exclusión fueron índice de masa corporal modificado <600 kg/m².g /L e insuficiencia cardíaca no debida a TTR-CM. No se incluyeron pacientes con estadio de la enfermedad avanzado (clasificación funcional IV de la NYHA). Las características demográficas estuvieron en general bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Las características demográficas y basales de los pacientes se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes

Característica	Tafamidis agrupado N = 264	Placebo N = 177
Edad — año		
Media (desviación estándar)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínima, máxima)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sexo — número (%)		
Hombre	241 (91,3)	157 (88,7)
Mujer	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo TTR — número (%)		
ATTRv	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Clase de la NYHA — número (%)		
Clase I de la NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Clase II de la NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Clase III de la NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRv = amiloidosis por transtiretina variante, ATTRwt = amiloidosis por transtiretina nativa, NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York.

Un total de 441 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1:2 para recibir tafamidis meglumina 80 mg (n=176) en 4 cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina; 20 mg (n=88) en 4 cápsulas, 1 de 20 mg de tafamidis meglumina y 3 de placebo; o placebo (n=177) en 4 cápsulas placebo una vez al día, además del tratamiento estándar (por ejemplo, diuréticos) durante los 30 meses de la fase doble ciego.

Tras completar los 30 meses del estudio, los pacientes podían recibir tafamidis en un estudio de extensión separado (B3461045), actualmente en marcha.

La asignación al tratamiento se estratificó por la presencia o ausencia de un genotipo TTR variante (ATTRh o ATTRwt), así como por la gravedad de la enfermedad basal (clase NYHA: NYHA clase I/II combinado o NYHA clase III).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de tafamidis meglumina (de forma combinada para las dosis de 20 mg y 80 mg) en función de la reducción de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, así como evaluar la seguridad y tolerabilidad frente a placebo.

El análisis principal predefinido utilizó una combinación jerárquica aplicando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares durante el ensayo, comparando el grupo de dosis de 20 mg y 80 mg de tafamidis agrupado (incluidos los pacientes que pudieran haber tenido una reducción de dosis a 40 mg) frente a placebo. El método comparó a cada paciente con cualquier otro paciente dentro de cada estrato, por pares que proceden de forma jerárquica, utilizando la mortalidad por cualquier causa seguida de la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares cuando los pacientes no pueden diferenciarse en función de la mortalidad. Se asignó un +1 al paciente “mejor” y un -1 al paciente “peor”.

El test estadístico se basa en la suma de todas estas puntuaciones. La hospitalización por causa cardiovascular incluyó, a no ser que se especificara lo contrario, las hospitalizaciones por causas cardiovasculares, y las calificadas como indeterminadas.

Los pacientes que interrumpieron el tratamiento para someterse a un trasplante (trasplante de corazón o trasplante de corazón e hígado) o a los que se les implantó un dispositivo de asistencia mecánica cardíaca, se trataron en el análisis primario y en todos los análisis que incluían la supervivencia (excepto los análisis de sensibilidad seleccionados) como muerte.

También se realizaron análisis exploratorios con imputación de datos para tener en cuenta los datos no disponibles de hospitalización, siendo los abandonos la única causa. Un total de 258 pacientes completaron el estudio.

Algunas variables secundarias sobre la capacidad funcional y el estado de salud fueron el cambio desde el valor basal hasta el mes 30 (mes 6, 12, 18, 24 y 30 (o interrupción precoz del estudio)) del test de la marcha de 6 minutos (TM6M) y la puntuación del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-resumen general (KCCQ-OS), respectivamente. Ambos se ajustaron por multiplicidad y se analizaron de forma jerárquica.

El TM6M se correlaciona con la calidad de vida, la clase NYHA, la capacidad máxima de ejercicio y las tasas de hospitalización y mortalidad en pacientes con ICC.

El KCCQ es un cuestionario de 23 ítems que evaluó el estado de salud y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los ítems evalúan la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, la frecuencia y la gravedad de los síntomas, el impacto de estos síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud. Comprende los dominios síntoma total, limitación física, calidad de vida y limitación social con puntuación de 0 a 100; puntuaciones más altas indican un mejor estado de salud.

El resto de variables secundarias (mortalidad cardiovascular, frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa y estabilización de la TTR en el mes 1) y exploratorias (NT-proBNP y troponina I) no se ajustaron por multiplicidad.

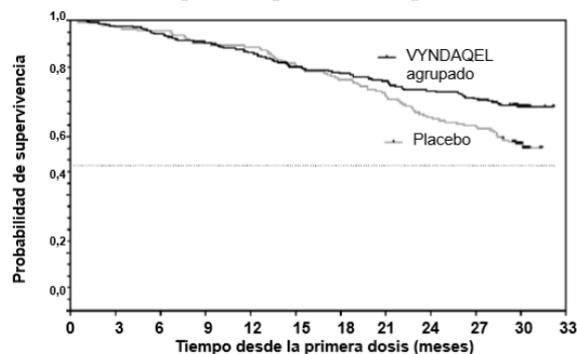
La mayoría de los pacientes eran hombres (90%), de raza blanca (81%), ATTRwt (76%), clase II de la NYHA (60%), de US (63%), con una mediana de edad de 74 años (rango 46 a 89). Los pacientes de clase I NYHA fueron < 10%.

El análisis principal demostró una reducción estadísticamente significativa ($p=0,0006$) de la mortalidad por cualquier causa y de la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de dosis de 20 mg y 80 mg de tafamidis agrupado (186 (70,5%)) frente a placebo (101 (57,1%)) en el mes 30 y promedio de hospitalizaciones por causas cardiovasculares de 0,30 vs. 0,46 respectivamente, durante 30 meses.

El análisis de los componentes individuales del análisis principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares) también demostró reducciones significativas para tafamidis frente a placebo.

La mortalidad por cualquier causa (incluyendo trasplantes e implantación de dispositivos cardíacos) para los grupos de tafamidis y placebo fue de 78 pacientes (29,5%) y 76 pacientes (42,9%), respectivamente, HR 0,70 (IC del 95% 0,51-0,96), lo que indica una reducción relativa del 30,2% en el riesgo de muerte en relación con el grupo placebo ($p=0,0259$). En la Figura 1 se presenta un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta el evento para la mortalidad por cualquier causa. NNT:8 (IC95% 5-24)

Figura 1. Mortalidad por cualquier causa* (población ITT)



Sujetos que permanecen en riesgo (acontecimientos acumulativos)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
VYNDAQEL agrupado	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0	0
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0	0

* Los trasplantes de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica cardíaca se tratan como muerte. Cociente de riesgo del modelo de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento, genotipo de la TTR (variante y nativa) y la clasificación inicial de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I y II de la NYHA combinadas y clase III de la NYHA) como factores.

En cuanto a la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, hubo 138 (52,3%) y 107 (60,5%) pacientes con al menos una hospitalización en los grupos de tafamidis agrupados y placebo, respectivamente. La frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares por año fue de 0,48 (IC 95% 0,42-0,54) y 0,70 (IC 95% 0,62-0,80), presentando estas diferencias significación estadística: riesgo relativo 0,68 (IC 95% 0,56-0,81) $p < 0,0001$.

También se llevó a cabo un análisis post hoc en el que la proporción de mejora (cociente por pares entre el número de pacientes tratados con tafamidis que mejora y el número de pacientes tratados con placebo que mejora) para el análisis primario fue de 1,695 (IC95% 1,255-2,289), lo que indica que un paciente tratado con tafamidis tuvo una probabilidad 69,5% mayor de tener un mejor resultado basado en una combinación jerárquica de mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en comparación con un paciente en el grupo placebo.

Para las variables secundarias, los resultados del análisis primario, TM6M y KCCQ-OS en el mes 30 fueron estadísticamente significativos y similares para ambas dosis de tafamidis meglumina (80 mg y 20 mg) frente a placebo. Estas mejoras se vieron por primera vez en el mes 6 y se mantuvieron constantes hasta el mes 30 (Tabla 2).

Tabla 2. TM6M, cuestionario KCCQ-OS y puntuaciones de los dominios que lo componen

Variables	Media basal (DE)		Cambio desde el inicio hasta el mes 30, media de los mínimos cuadrados (EE)		Media de los mínimos cuadrados de la diferencia de tratamiento respecto al placebo (IC del 95%)	Valor p
	Tafamidis agrupado N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis agrupado	Placebo		
6MWT* (metros)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	$p < 0,0001$
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	$p < 0,0001$

* Los valores más altos indican un mejor estado de salud. Abreviaturas: 6MWT = test de la marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = Cuestionario de miocardiopatía de Kansas-City-resumen general; IC = intervalo de confianza.

La mortalidad cardiovascular fue significativamente menor en los pacientes tratados con tafamidis que en aquellos que recibieron placebo, HR 0,691 (IC 95% 0,488- 0,980, $p=0,0383$). El trasplante de

corazón y el trasplante combinado de corazón y otros órganos, o la implantación de un dispositivo de asistencia mecánica cardíaca, se manejaron de la misma manera que la muerte. Cuando no se asumieron como muerte, el HR fue 0,663 (IC 95% 0,461- 0,954, $p=0,0267$).

La estabilización de la TTR en el mes 1 fue mayor en el brazo de tafamidis agrupado (211 pacientes, 86,1%) que en el brazo placebo (6 pacientes, 3,5%) ($p < 0,0001$). Hubo 3 pacientes con 2 genotipos (Pro24Ser y Val20Ile) para quienes la estabilización no se pudo calcular desde el valor basal. Los 3 pacientes eran NYHA Clase II al inicio del estudio y asignados al azar al brazo de tafamidis meglumina 80 mg.

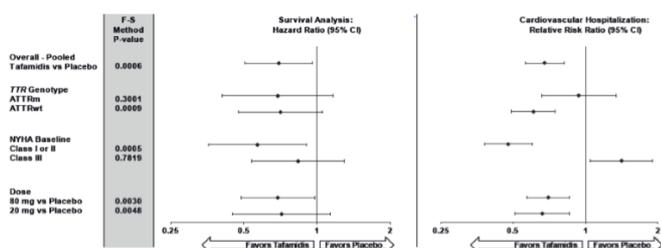
Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos no tenía la potencia suficiente para poder evaluar la respuesta (dosis de tafamidis, genotipo de la TTR (nativa, variante) y clases I y II, y III de la NYHA) sin embargo, se llevó a cabo un análisis exploratorio pre-especificado para entender el efecto de las dos dosis administradas y la eficacia dentro de los subgrupos.

Los resultados del Forest-Plot para la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares muestran un efecto consistente de tafamidis frente a placebo por dosis en todos los subgrupos (nativa, variante y clases I y II, y III de la NYHA) excepto para la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares en la clase III de la NYHA, que no fue consistente ($p=0,7819$), si bien la mortalidad por cualquier causa fue consistente y favorable para tafamidis. Además, la tasa de hospitalización fue más alta en el subgrupo de la clase III de la NYHA tratado con tafamidis que con placebo (76,9% vs 58,7%), así como la mortalidad cardiovascular (51,3% vs 49,2%) (Figura 2).

En el análisis principal tras 30 meses, comparando las dosis de 20 y 80 mg, ambas fueron superiores a placebo para las dos variables principales ($p=0,0048$ para la dosis de 20 mg y $p=0,0030$ para la dosis de 80 mg), a pesar de que el estudio no tenía la potencia suficiente para detectar diferencias entre dosis.

Figura 2. Forest-Plot- mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares (análisis ITT)



Estudios de soporte B3461025 y B3461045

El estudio B3461025 es un estudio fase II de extensión, abierto, multicéntrico, de un solo brazo de 12 meses de duración que evalúa los efectos de tafamidis en la estabilización de la TTR en pacientes con ATTR-CM (variante o nativa) y si la estabilización de la TTR puede modificar resultados cardíacos.

35 pacientes fueron tratados con tafamidis 20 mg una vez al día durante 6 semanas, y aquellos que completaron continuaron durante un total de 12 meses. Se incluyeron pacientes ancianos, con una duración significativa de la enfermedad y comorbilidades. Tafamidis logró la estabilización de la TTR tanto en pacientes ATTR-CM nativa como en la variante Val122Ile.

La estabilización de la TTR se logró en el 97,1% de los pacientes en la semana 6. En los meses 6 y 12, la estabilización de la TTR fue del 88,2% y 87,5%, respectivamente. Después de 12 meses de tratamiento con tafamidis y la terapia estándar, 2/35 pacientes (5,7%) murieron, 9/35 pacientes (25,7%) experimentaron al menos una hospitalización por causas cardiovasculares y 9/35 pacientes (25,7%) experimentaron la variable combinada (mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares). Los resultados fueron similares entre los grupos de genotipos TTR.

El objetivo del estudio B3461045 es evaluar la seguridad a largo plazo de tafamidis 20 y 80 mg, actualmente en marcha (finaliza en 2025). En este estudio se utiliza la presentación de 61 mg de tafamidis para reemplazar las 4 cápsulas de tafamidis 20 mg.

Seguridad (4)

Los datos de seguridad se basan en los resultados del estudio pivotal fase III B3461028. La exposición de 176 pacientes ATTR-CM con 80mg de tafamidis meglumina administrados diariamente (4x20 mg) en un ensayo controlado con placebo de 30 meses de duración fue bien tolerada con un perfil de seguridad comparable a placebo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Los perfiles de seguridad de tafamidis y placebo fueron similares, y no se encontraron diferencias de relevancia en la seguridad entre las dos dosis de tafamidis estudiadas.

Las reacciones adversas más frecuentes con tafamidis 80 mg en comparación con tafamidis 20 mg fueron respectivamente: diarrea (8% vs. 2,3 %), náuseas (5,7% vs. 1,1%), dolor en las extremidades (15,3% vs. 6,8%), insuficiencia cardíaca aguda (13,6% vs. 4,5%) y síncope (3,4% vs. 0%). La frecuencia de insuficiencia cardíaca aguda notificada con tafamidis 80 mg fue del 13,1% y del 9,6% con placebo.

Algunos efectos adversos se notificaron con mayor frecuencia con la dosis de 20 mg que con la de 80 mg: infecciones del tracto urinario (5,7% vs. 2,3%), insuficiencia cardíaca congestiva (15,9% vs. 11,9%) y fallo renal agudo (10,2% vs. 7,4%).

Los efectos adversos que se notificaron de forma más frecuente en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina en comparación con placebo fueron: flatulencia (4,5% vs. 1,7%) y función hepática incrementada (3,4% vs. 0,6%). La hepatotoxicidad es un riesgo potencial importante incluido en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR). Se notificó un caso grave de pancreatitis con tafamidis 80 mg.

Además, se notificó una disminución del nivel de tiroxina en el brazo de tafamidis 80 mg en comparación con tafamidis 20 mg y placebo (29,9%, 12,3% y 4,5%, respectivamente). Los cambios en la función tiroidea son un riesgo potencial importante mencionados en el PGR de tafamidis 20 mg y deben monitorizarse estrechamente con la dosis alta. La elevación de gamma glutamiltransferasa fue mayor con tafamidis 80 mg (3,4%) que con tafamidis 20 mg (2,3%) y placebo (2,8%).

Otros efectos adversos (EA) que ocurrieron en el grupo de tafamidis agrupado en comparación con placebo fueron respectivamente: astenia (11,3% vs. 6,2%) y neumonía (12,25% vs. 9,6%). Hubo también una disminución en el número de neutrófilos ($< 0,8 \times \text{LLN}$) con tafamidis 80 mg y 20 mg en relación con placebo (1,9%, 1,2%, 0,6% respectivamente). Además, se notificaron 6 casos de muerte relacionados con la neumonía y 6 casos relacionados con el shock séptico.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio por EA fue mayor en el grupo placebo (28,2%) que en el grupo de tafamidis 20 mg, 80 mg y tafamidis agrupado (17%, 22,2% y 20,5% respectivamente), siendo principalmente por alteraciones cardíacas en el grupo de tafamidis 20 mg, 80 mg y placebo (10,2%, 11,4% y 14,1% respectivamente). Las reducciones de dosis fueron

más frecuentes en el grupo placebo que en el grupo de tafamidis 80 mg (4 pacientes vs. 2 pacientes respectivamente).

Un total de 183 pacientes discontinuaron el estudio, siendo mayor en el grupo placebo (52%) frente al grupo de tafamidis (34,5%). Las causas más frecuentes de discontinuación fueron en un 17,5% la muerte, en un 14,1% la retirada del estudio y en un 6,3% los efectos adversos.

Además, se notificaron 144 muertes durante el estudio, 94 de ellas por la propia enfermedad y 50 por otras causas. Los 50 pacientes que fallecieron por causas diferentes a la enfermedad se distribuyeron de la siguiente forma: 6 pacientes (6,8%) en el grupo de tafamidis 20 mg, 21 pacientes (12%) en el grupo de tafamidis 80 mg y 23 pacientes (13%) en el grupo de placebo. El número de muertes no debidas a la progresión de la enfermedad fue mayor en el brazo de tafamidis 80 mg en comparación con tafamidis 20 mg. Las muertes por neumonía, shock séptico o fallo cardiaco no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

No se dispone de datos de seguridad de la dosis 61 mg de tafamidis procedentes de ensayos fase III, presentación autorizada para esta indicación. El estudio B3461045 evalúa la seguridad a largo plazo de tafamidis 61 mg para reemplazar las 4 cápsulas de tafamidis 20 mg, si bien la posibilidad de reducir la dosis en caso de efectos adversos podría ser un problema.

DISCUSIÓN

La ATTR-CM es una enfermedad rara producida por la acumulación de TTR en el miocardio produciendo miocardiopatía restrictiva, insuficiencia cardíaca y, en última instancia, la muerte. ATTR-CM puede ser de 2 tipos: hereditaria (ATTRh), y natural o nativa (ATTRwt). El curso de la ATTR-CM hereditaria es más agresivo, con una mediana de supervivencia de 26 meses. Por el contrario, la forma nativa tiene un curso progresivo, con una mediana de supervivencia de 43 meses (19).

Actualmente, no hay un estándar de tratamiento globalmente aceptado en pacientes adultos con amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria con miocardiopatía. Los tratamientos disponibles para el manejo sintomático incluyen diuréticos, IECAs, inhibidores del receptor de angiotensina y bloqueantes de canales de calcio de segunda generación, pero no han demostrado mejorar el pronóstico de la ATTR-CM. Aunque el trasplante de corazón o hepático y/o de corazón en algunos pacientes con ATTRh se considera una opción de tratamiento, a menudo se ve dificultado por la edad avanzada de estos pacientes en el momento del diagnóstico (media de edad \geq 60 años).

Tafamidis ha sido estudiado en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 441 pacientes con ATTR-CM nativa o hereditaria. En relación con las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, la mayoría eran hombres (90%), de raza blanca (80%), ATTRwt (76%), ATTRh (24%), clase II de la NYHA (60%), de Estados Unidos (63%) y con mediana de edad de 74 años (rango 46 a 89). Los pacientes de clase I NYHA fueron $<$ 10%, pues en ellos el diagnóstico de ATTR-CM es más difícil, especialmente en ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca. Aproximadamente el 30% presentaban la clase III de la NYHA. No se incluyeron pacientes de clase IV de la NYHA, en los que la probabilidad de beneficio con tafamidis es menor.

Las variables primarias (mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares) mostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor de tafamidis (de forma agrupada para las dosis de 20 mg y 80 mg) en el mes 30. Estas dos variables se midieron de forma jerárquica aplicando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) (primero mortalidad por cualquier causa y luego la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares) y se considera que son variables adecuadas porque reflejan la condición clínica de estos pacientes.

La mortalidad por cualquier causa en el mes 30 resultó en una reducción relativa del 30,2% (HR 0,698 (IC del 95% 0,508;0,958 $p=0,0259$)) en los grupos de tafamidis en comparación con placebo: 29,5% en el grupo de tafamidis agrupado frente a un 42,9% en el grupo placebo. Estos resultados fueron consistentes con los esperados (mortalidad entre 30% y 50%), no obstante, la diferencia entre ambos grupos se observa solo después de 16 meses de tratamiento, lo que se podría destacar como una posible limitación.

La frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en la población ITT resultó en una reducción relativa del 32,4% (HR 0,68 (IC 95% 0,56-0,81 $p<0,0001$)) en el grupo de tafamidis agrupado (20 y 80 mg) en comparación con placebo: 52,3% vs. 60,5% en el grupo de tafamidis agrupado y placebo respectivamente.

En relación al número de eventos, estos fueron menores con la dosis de 20 mg que con la dosis de 80 mg en todas las variables clínicas: mortalidad por cualquier causa (27,3% vs. 30,7%), hospitalizaciones por causas cardiovasculares (47,7% vs. 54,5%) y mortalidad por causas cardiovasculares (21,6% vs. 25,6%). A pesar de que el estudio no tiene la potencia suficiente, en base a estos resultados no puede concluirse que con la dosis de 80 mg se obtenga mayor beneficio que con la de 20 mg, por lo que la dosis de 20 mg podría haber sido igualmente válida. El laboratorio titular de la comercialización de tafamidis no solicitó la aprobación de la dosis de 20 mg para la indicación de ATTR-CM, a pesar de los efectos similares mostrados para ambas dosis.

En el análisis post hoc se muestra que un paciente tratado con tafamidis tuvo una probabilidad 69,5% mayor de tener un mejor resultado basado en una combinación jerárquica de mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en comparación con un paciente en el grupo placebo.

Los resultados de las variables secundarias ajustadas por multiplicidad (TM6M y puntuación del cuestionario KCCQ-OS) también fueron estadísticamente significativos, con una reducción en el mes 30 de 75,68 m [SE \pm 9,24; $p<0,001$] y de 13,65 [SE \pm 2,13; $p<0,001$] en el TM6M y KCCQ-OS frente a placebo, respectivamente. Los resultados fueron comparables entre las dosis de 20 y 80 mg.

El resto de variables secundarias no se ajustaron por multiplicidad, y se analizaron de forma exploratoria, por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela. La mortalidad cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de tafamidis, con una disminución relativa del 30,9% frente a placebo ($p=0,0383$). También el porcentaje de pacientes que alcanzaron la estabilización de la TTR en el mes 1 fue mayor en el grupo de tafamidis agrupado (86,1%) que en el grupo placebo (3,5%) ($p<0,0001$).

A pesar de que en el análisis de subgrupos tafamidis mostro un efecto consistente por dosis frente a placebo en todos los subgrupos (excepto para la clase III de la NYHA), éste no tenía potencia suficiente.

El beneficio clínico de tafamidis en la progresión de ATTR-CM parece mayor en estadios menos avanzados (clase I y II de NYHA). Cabe señalar que el porcentaje de pacientes con clase I de la NYHA fue menor del 10%, probablemente debido a la dificultad del diagnóstico de ATTR-CM, que requiere un elevado número de procedimientos (biopsia, gammagrafía, identificación de TTR, genotipado...), lo que se hace particularmente complicado en pacientes sin síntomas de daño cardíaco.

En pacientes con clase III de NYHA (32% de la población del estudio), con las limitaciones del análisis de subgrupos, se observa un menor beneficio en algunas variables, como la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares, con mayor número de eventos para los pacientes que recibieron tafamidis; sin embargo la disminución de la mortalidad por cualquier causa fue favorable a tafamidis.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos de tafamidis fueron mayoritariamente leves o moderados tanto con la dosis de 20 mg como con la de 80 mg, si bien hay diferencias entre ambas dosis. Algunos EA se notificaron con mayor frecuencia con la dosis de 80 mg en comparación con la de 20 mg, como diarrea, náuseas, dolor en las extremidades, insuficiencia cardíaca aguda y síncope. En contraposición, las infecciones del tracto urinario, la insuficiencia cardíaca congestiva y el fallo renal agudo fueron más frecuentes con la dosis de 20 mg. Además, cabe destacar el número elevado de muertes no relacionadas con la progresión de la enfermedad en el brazo de 80 mg (12%) en comparación con el brazo de 20 mg (6,8%). Se notificó un caso grave de pancreatitis con tafamidis 80 mg.

La hepatotoxicidad, toxicidad reproductiva y cambios en la función tiroidea, particularmente en mujeres embarazadas, están incluidos en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR). Actualmente está en marcha el estudio B3461029, un subestudio del registro THAOS (*Transthyretin Associated Amyloidosis Outcomes Survey*) para evaluar los efectos de tafamidis sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con síntomas neuropáticos sin mutación V30M, que finalizará en mayo de 2022.

Si bien la dosis de 80 mg de tafamidis meglumina parece bien tolerada, no hay datos disponibles con tafamidis 61 mg en ningún ensayo clínico de fase 3, solo en estudios PK/PD a corto plazo, incluyendo estudios de bioequivalencia. En dos ensayos clínicos fase I (B3461054 y B3461056) el dolor de cabeza fue el efecto adverso más notificado. Los pocos casos relacionados con la reducción de dosis de 80 mg no permiten afirmar que no habrá problemas de seguridad con la dosis de 61 mg, siendo esta última la dosis autorizada. La formulación de 80 mg no está disponible.

Inotersén 284 mg una vez a la semana, vía subcutánea y patisirán 300 microgramos por kg de peso corporal real administrado mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas son otros dos fármacos autorizados para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (13,14).

La eficacia de inotersen y patisirán sobre la cardiomiopatía no se considera demostrada, al evaluarse de forma exploratoria y desconocerse el impacto en variables finales de morbimortalidad cardiovascular.

Diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo que puede estabilizar la TTR sin embargo no está comercializado en España. Ha demostrado en varios ensayos mejoras significativas en neuropatía y calidad de vida (12), si bien no dispone de autorización en ATTR. Un estudio retrospectivo en pacientes con ATTR-CM (n=81, 41% pacientes tratados con diflunisal) muestra que diflunisal, tras un año de tratamiento, mejora algunos parámetros de la estructura y función cardíaca (12). Sin embargo, se desconoce el impacto en variables de morbimortalidad cardiovascular, y son necesarios ensayos a más largo plazo y con mayor evidencia.

Las reacciones adversas más frecuentes con tafamidis 80mg fueron flatulencia y análisis de la función hepática incrementada.

Tafamidis es el único medicamento autorizado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía.

Son necesarios más estudios para caracterizar mejor la dosis y el efecto de tafamidis, especialmente en pacientes más graves, en los que existe mayor incertidumbre acerca del beneficio.

CONCLUSIÓN

Tafamidis es el único medicamento autorizado en la UE para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía. El tratamiento con tafamidis meglumina 20 y 80 mg (4 cápsulas de tafamidis meglumina 20mg) por vía oral una vez al día ha demostrado una reducción estadísticamente

significativa tanto en la mortalidad por cualquier causa como en la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, de 30,2% y 32,4% respectivamente frente a placebo.

La dosis autorizada para esta indicación es de 61 mg de tafamidis, bioequivalente a la dosis de 4 cápsulas de 20 mg de tafamidis meglumina (80 mg de tafamidis meglumina).

Se excluyeron pacientes con tratamiento concomitante con AINEs, tauroursodeoxicolato en combinación con doxiciclina, diflunisal, bloqueantes de los canales de calcio o digitálicos y por tanto no se dispone de información para los mismos.

Aunque el análisis de subgrupos no tenía potencia suficiente y los datos son limitados, tafamidis mostró un efecto consistente por dosis frente a placebo en todos los subgrupos (nativa, variante y clases I o II y III de la NYHA), excepto para la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares en la clase III, con resultados desfavorables.

En relación con los pacientes de clase III de la NYHA, la tasa de hospitalización por causa cardiovascular y la mortalidad por causa cardiovascular fueron más altas en los pacientes que recibieron tafamidis en comparación con placebo.

Si hay una sospecha en pacientes que presentan antecedentes médicos específicos o signos de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, el diagnóstico etiológico se debe llevar a cabo para confirmar la ATTR-CM utilizando herramientas de evaluación apropiadas, según indicaciones de ficha técnica.

Tafamidis es un fármaco bien tolerado siendo la mayoría de los efectos adversos de gravedad leve a moderada. La hepatotoxicidad, toxicidad reproductiva y cambios en la función tiroidea, particularmente en mujeres embarazadas, están incluidos en el correspondiente Plan de Gestión de Riesgos.

Considerando los resultados de eficacia y seguridad para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía, tafamidis se considera una opción de tratamiento adecuada en pacientes con clase I o II o III de la NYHA y con ATTR-CM aunque para los pacientes con clase III de la NYHA en los que el daño cardíaco está más avanzado, el beneficio presenta incertidumbre, y la decisión de comenzar o mantener el tratamiento con tafamidis debe valorarse individualmente y según el criterio médico.

El número de pacientes clase I NYHA fue < 10%. No se incluyeron pacientes con clase IV de NYHA.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento VYNDAQEL® (tafamidis) en la indicación de tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM).

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.
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. EPAR Vyndaqel (tafamidis). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf
5. González-López, E., López-Sainz, A., García-Pavía, P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017 [citado 18 Jun 2019]; 70, 991-1004. doi: 10.1016/j.recesp.2017.05.018
6. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll* 2019;73:2872-91.
7. Stangou, Arie J; Hawkins, Philip N. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology.* October 2004 - Volume 17 - Issue 5 - pp 615-620
8. 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.
9. Buxbaum J N. Evaluation of tafamidis as first-line therapeutic agent for transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 2012; 2:165-173
10. Informe europeo público de evaluación (EPAR) de Vyndaqel disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Coelho T, Maia LF, Martins dSA, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012; 79:785-792.
12. 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
13. EPAR de Tegsedí-Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. EPAR de Onpattro disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Vyndaqel (tafamidis). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_es.pdf
16. Orphan Maintenance Assessment Report https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf
17. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689
18. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J et al. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2017;11:1-4. DOI: 10.1177/1179546817730322
19. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012 Sep 4;126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915. PMID: 22949539; PMCID: PMC3501197.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Subdirección General de Optimización e Integración Terapéutica

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade, la Federación Española de Enfermedades Raras, 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 Grupo de Coordinación de la REvalMed.