

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-195/V1/07112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vutrisirán (Ammvuttra®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina

Fecha de publicación: 07 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Vutrisirán (Ammvuttra®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Diseño de los ensayos clínicos.....	4
Resultados de los EC principales.....	7
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Evaluaciones por otros organismos.....	10
Seguridad.....	10
Eventos adversos de interés.....	11
Valoración del beneficio clínico.....	13
Discusión.....	14
Conclusión.....	21
Grupo de expertos.....	23
Anexo.....	24
Referencias.....	31

Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que surgen como consecuencia del depósito de fibrillas amiloides (debido a un mal plegamiento de proteínas) en los espacios extracelulares de distintos órganos, lo que conduce a una disfunción progresiva de los mismos. Cuando la proteína mal plegada es la Transtiretina (TTR), hablamos de Amiloidosis por Transtiretina (ATTR). Las ATTR pueden ser causadas por factores relacionados con el envejecimiento (amiloidosis nativa o *wild-type*, wt por sus siglas en inglés, ATTRwt) o por mutaciones en el gen TTR, Amiloidosis Hereditaria por Transtiretina (ATTRh).



La transtiretina es una proteína plasmática, sintetizada fundamentalmente por el hígado y los plexos coroideos. Las mutaciones pueden provocar la desestabilización de la estructura en forma de tetrámero de esta proteína, dando lugar a proteínas que se encuentran mal plegadas, mucho más fácilmente dissociables en sus monómeros, que se agregan dando lugar a fibrillas insolubles denominadas amiloides. Estas fibrillas se acumulan de forma irregular en el espacio extracelular de diversos órganos y tejidos, alterando su funcionamiento (1,2), en particular en el sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal, riñones y corazón.

La ATTRh se hereda de manera autosómica dominante. Se han descrito hasta 120 mutaciones patogénicas en el gen de la TTR, siendo la más prevalente a nivel mundial la Val30Met (V30M) (según nomenclatura actualizada, V50M). En la actualidad existen principalmente dos formas clínicas con una fuerte correlación fenotipo-genotipo: la ATTRh con Polineuropatía (PN) por V30M, antiguamente conocida como Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) (o enfermedad de Andrade), que se manifiesta generalmente en forma de polineuropatía sensitivo-motora y autonómica, con presencia en ocasiones de otras manifestaciones como cardiomiopatía, nefropatía y disfunción del sistema gastrointestinal (3). Y la ATTRh con Cardiomiopatía (CM), conocida también como Cardiomiopatía Amiloidótica Familiar (CAF). Entre las mutaciones reportadas, las mutaciones Val122Ile, Thr60Ala, Ile68Leu, y Leu111Met (en la actualidad, V142I, T80A, I88L, L131M) presentan una afectación predominantemente cardíaca (4,5,6). En cualquier caso, independientemente de la mutación, todos los pacientes suelen presentar síntomas y signos relacionados tanto con las alteraciones neurológicas como con las cardíacas a lo largo de la enfermedad. La ATTRh PN suele comenzar en personas de 30-50 años y su evolución es mortal a los 9-11 años de inicio de los síntomas (7). Las variantes relacionadas principalmente con cardiopatía se asocian a una supervivencia más baja, con una esperanza de vida de 5-6 años desde el inicio de los síntomas (8,9).

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, y le sigue la neuropatía motora con los años. La cardiomiopatía se manifiesta en forma de fallo cardíaco, debido a disfunción sistólica/diastólica, alteraciones de la conducción y arritmias. La muerte se debe principalmente por malnutrición, caquexia, fallo renal, enfermedad cardíaca o muerte súbita. Así, la ATTR 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. El grado de progresión de la enfermedad está influido por el genotipo, la edad, los síntomas y la extensión de la discapacidad neurológica/cardiaca en el momento del diagnóstico. Las ATTRh se pueden clasificar en tres estadios en función del estado ambulatorio del paciente (Ver Tabla 1 con los estadios de la enfermedad).

Tabla 1. Gravedad de la ATTRh en base a la clasificación de Coutinho et al., 1980 (10).

<p>Estadio 0: Ausencia de síntomas</p> <p>Estadio 1: Sin alteración en la deambulaci3n; pr3cticamente solo neuropatía sensitiva, motora y autonómica en las extremidades inferiores.</p> <p>Estadio 2: Precisa ayuda para caminar, casi siempre con deterioro moderado, que progresa a las extremidades inferiores, superiores y al tronco.</p> <p>Estadio 3. Confinado a silla de ruedas o a la cama; afectaci3n sensitiva, motora y autonómica intensa de todas las extremidades.</p>

Se trata de una enfermedad ultrarara. La prevalencia global en la Uni3n Europea (UE) de ATTR se estima en 0,14 casos /10.000 habitantes (11), existiendo zonas endémicas con una elevada concentraci3n de casos, como Jap3n, Norte de Suecia, y Portugal. En España, las zonas de mayor prevalencia son las Islas Baleares y Huelva. La incidencia en Europa es de 0,003-0,10 casos/10.000 habitantes.



Para el diagnóstico (12), se requiere de la detección de las mutaciones en el gen de la TTR. Como la penetrancia genética es variable, la identificación de una mutación causante de la enfermedad no se considera el único diagnóstico. La observación clínica y la biopsia de tejidos (nervio, riñón, glándulas salivales labiales, tejido graso subcutáneo o mucosa rectal) son necesarias para un diagnóstico definitivo: los depósitos amiloides se detectan mediante técnicas de tinción y microscopía. Se deben realizar técnicas de diagnóstico diferencial para descartar otras causas de neuropatía o amiloidosis (13). La utilización de electrocardiografía, ecocardiograma, y la gammagrafía con trazadores óseos, biomarcadores (péptido natriurético cerebral y troponina I o T) y la resonancia magnética cardíaca; así como la identificación de una hipertrofia ventricular inexplicable u otros hallazgos, suelen aportar toda la información necesaria para el diagnóstico de la variante cardíaca o de la afectación cardíaca (4).

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 (14), que consigue eliminar la producción de la proteína mutada pero no frena la producción de proteína en estado nativo. Permite estabilizar la progresión de la neuropatía sensorial y motora en aproximadamente el 60 % de los pacientes, principalmente en los receptores de trasplante en estadios tempranos, y por lo tanto aumentar la supervivencia. Sin embargo, el trasplante no previene en todos los casos la progresión de la cardiomiopatía, o la sintomatología asociada al deterioro del sistema nervioso periférico. Además, no siempre existe disponibilidad de injerto, y existe una mortalidad sustancial de aproximadamente el 10 % en los pacientes trasplantados (15). Por otro lado, los riesgos asociados a un trasplante combinado de hígado y corazón se podrían asumir en pacientes muy seleccionados y con elevado riesgo de fallo cardíaco (16,17). Con todo ello, el tratamiento sintomático farmacológico (Ver Tabla 1 del Anexo, de alternativas terapéuticas) suele ser necesario en una etapa temprana de la enfermedad antes del trasplante de hígado o, potencialmente, para retrasar la necesidad de un trasplante de hígado (18).

1. Tratamiento estabilizador del tetrámero: tafamidis 20 mg está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 (19), y tafamidis 61mg en pacientes adultos con amiloidosis cardíaca por transtiretina (20). También se ha utilizado el tratamiento fuera de Ficha Técnica (FT) con **diflunisal**, en pacientes refractarios o no tolerantes al tratamiento con tafamidis (21).
2. Tratamiento inhibidor del ARNm de transtiretina y síntesis de proteínas: se dispone de **inotersén** (22) (oligonucleótido antisentido, ASO, por sus siglas en inglés, Antisense Oligonucleotide), cuya vía de administración es la Subcutánea (SC); y **patisirán** (23) (ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario, siRNA, por sus siglas en inglés, small interference RNA), por vía Intravenosa (IV). Ambos están indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con PN en estadios 1 o 2. **Vutrisirán**, el medicamento objeto de estudio en este IPT, es un tratamiento reciente basado en siRNA con una formulación diferente que permite la vía de administración SC (24,25).

Vutrisirán (Amvuttra®)

Vutrisirán (Amvuttra®) está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (24,25).

La dosis recomendada de vutrisirán es de 25 mg administrados por vía SC una vez cada 3 meses. Cada jeringa está precargada con vutrisirán sodio, equivalente a 25 mg de vutrisirán en 0,5 ml de solución. Se recomienda la suplementación con vitamina A, de aproximadamente 2.500 Unidades Internacionales (UI) al día.

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. La dosificación debe reanudarse cada 3 meses, a partir de la última dosis administrada.

No se requiere ajuste de dosis en la población ≥ 65 años, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve. Vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave o severa, y sólo se debería de prescribir el

tratamiento en estos pacientes si el beneficio anticipado sobrepasa los riesgos potenciales. La eficacia y seguridad en población pediátrica < 18 años no se ha estudiado.

Este medicamento debe administrarse únicamente por un profesional sanitario. Es un tratamiento preparado para su uso, y de una única inyección. No se debe administrar en el caso de que se observen partículas o se observe decoloración de la solución. Es necesario leer la FT para conocer los pasos a realizar previos a la inyección y el lugar recomendado para la administración SC (24).

Vutrisirán fue designado medicamento huérfano (26).

Farmacología

Vutrisirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario (siRNA) conjugado con nucleósidos 2'-fluoro y 2'-O-metilo. Está diseñado para interferir específicamente una secuencia conservada genéticamente de la región 3' no traducida del ARN mensajero (ARNm) de la transtiretina mutante y salvaje. El extremo 3' de la cadena antisentido (cadena guía) está covalentemente unida a un ligando que contiene tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNac). El mecanismo de silenciamiento de vutrisirán se consigue gracias a la incorporación de vutrisirán en el complejo multiproteico enzimático de rotura y silenciamiento génico, conocido como RISC (por sus siglas en inglés *RNA induced silencing complex*). La nueva formulación permite introducir el siRNA en los hepatocitos, que son la principal fuente de producción de proteína TTR plasmática (también se sintetiza en los plexos coroideos), produciendo la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado, lo que da lugar a una reducción de la proteína TTR en suero.

La TTR es una proteína transportadora de tiroxina, y de la proteína de unión al retinol (que a su vez es la proteína transportadora principal de la vitamina A, el retinol). En consecuencia, se espera que la reducción de la TTR plasmática pueda dar lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de retinol a valores por debajo del límite inferior normal.

Eficacia

Diseño de los ensayos clínicos

La eficacia de vutrisirán se estudió principalmente en un ensayo clínico (EC) en fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, denominado HELIOS-A (27,28) en pacientes adultos con ATTRh PN que recibieron vutrisirán o patisirán. Además, se utilizaron los datos del grupo de placebo externo del EC de fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, denominado APOLLO (29,30,31). El estudio HELIOS-A constó de dos fases, un primer periodo de tratamiento de 18 meses (con evaluaciones al mes 9 y 18) y un segundo periodo, de extensión de 18 meses, donde todos los pacientes fueron tratados con vutrisirán.

Con respecto a la dosis utilizada en los EC, con el régimen recomendado de 25 mg de vutrisirán se logró una reducción de TTR similar o ligeramente mayor que con patisirán (el desarrollo clínico de vutrisirán se llevó a cabo bajo esta premisa) (25). Se ha demostrado que la magnitud de reducción de TTR produce resultados clínicos favorables en los estudios clínicos de pacientes con amiloidosis ATTRh con PN (32), incluido el estudio APOLLO, del programa patisirán (33). En conjunto, los resultados del Estudio 001 y el Estudio 002 (HELIOS-A) del programa de desarrollo de vutrisirán, así como la farmacocinética poblacional agrupada, y los análisis de progresión de la enfermedad respaldan el régimen de dosificación recomendado de vutrisirán de 25 mg administrados cada 3 meses en todos los subgrupos.

Los pacientes del EC HELIOS-A fueron aleatorizados 3:1 para recibir 25 mg de vutrisirán (n = 122) por vía SC una vez cada 3 meses, o 0,3 mg/kg de patisirán (n = 42) por vía IV una vez cada 3 semanas. Se estratificó a los pacientes según el genotipo TTR (V30M vs. no V30M), y según la puntuación basal de la escala de afectación neurológica (NIS, por sus siglas en inglés *Neurologic Impairment Score*) (< 50 frente a ≥ 50). El 97 % de los pacientes tratados completaron al menos 18 meses de los tratamientos asignados (vutrisirán o patisirán).

Se incluyó en el EC población del estudio APOLLO con los mismos criterios de inclusión que los del ensayo HELIOS-A. No obstante, las características basales de los pacientes elegibles en ambos ensayos, aunque fueron similares en algunos aspectos, en otros aspectos relevantes diferían, en particular en lo que respecta a la edad, grado de afectación neurológica, estado de rendimiento y gravedad de la función cardiaca o estadio de la enfermedad según clasificación de Coutinho (Ver Tabla 2 del Anexo de características basales de los pacientes de los EC HELIOS-A y APOLLO). Los valores proporcionados en esta tabla, corresponden a la población de seguridad, excepto para el índice PNS, que corresponde a la población modificada por Intención de Tratar (mITT, por sus siglas en inglés, *modified Intended to Treat*). Entre los análisis de sensibilidad realizados en HELIOS-A, uno de ellos contempló la realización de un análisis ajustado por co-variables donde se tuvieran en cuenta las diferencias en las características basales de los pacientes (edad al inicio de los síntomas, valores al inicio en las variables mNIS+7, y Norfolk QoL-DN, índice NIS, índice KPS, índice PND, valores de péptido natriurético, subpoblación cardiaca, genotipo, estadio de la enfermedad y, uso previo de tafamidis o diflunisal).

Los criterios de inclusión del estudio HELIOS-A, y APOLLO fueron: pacientes entre 18 y 85 años de edad con diagnóstico de amiloidosis ATTRh, con mutación TTR documentada, escala NIS de 5 a 130 (inclusive), valor en escala de discapacidad por polineuropatía, PND (por sus siglas en inglés, *Polyneuropathy Disability*) de \leq IIIb y estado de rendimiento medido mediante la escala KPS (por sus siglas en inglés *Karnofsky Performance Status*) \geq 60 % (o \geq 70 % en el EC APOLLO). Los pacientes debían presentar un estadio de la enfermedad 1 (deambulación sin problemas; neuropatía sensorial, motora y autonómica leve en las extremidades inferiores) o 2 (requerimiento asistencial en la deambulación; deterioro moderado de las extremidades inferiores, extremidades y tronco). Además, los pacientes debían presentar serologías negativas para el Virus de la Hepatitis B (VHB), Virus de la Hepatitis C (VHC), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), presentar recuentos sanguíneos adecuados, y una función hepática, renal y cardiaca adecuadas (esta última evaluada mediante la clasificación de insuficiencia cardiaca de la Asociación Cardiaca de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés, *New York Heart Association*). Se excluyeron los pacientes con otras formas de amiloidosis no ATTRh, y con otras causas de neuropatía; pacientes que habían tenido un trasplante de hígado previo o estaban en el proceso de ser trasplantados. Los pacientes no debían haber recibido otro medicamento en investigación. Además, en HELIOS-A, no debían haber recibido un tratamiento reductor de los niveles de TTR; y los pacientes del APOLLO no debían haber presentado un tumor en los dos años previos al tratamiento, salvo algunas excepciones.

En particular, en lo que se refiere a las características basales de los diferentes estudios (Ver Tabla 2 del Anexo), en los pacientes elegibles del estudio HELIOS-A, en la población de seguridad, la mediana de edad del paciente al inicio del estudio fue de 60 años (intervalo de 34 a 80 años), el 60,7 % tenía \geq 50 años y el 65 % de los pacientes eran hombres. Se representaron 22 variantes diferentes de TTR antes conocidas como: V30M (44,3 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) y otras (18 %). Al inicio, el 69 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio 1 (clasificación de Coutinho) y el 31 % tenían enfermedad en estadio 2. No hubo pacientes con enfermedad en estadio 3, por eso se ha restringido la indicación de vutrisirán a estos dos estadios. Al inicio, el 64 % de los pacientes presentaba un NIS $<$ 50, el 60 % un KPS 70-80, y el 41 % un PND de II (este último parámetro según población mITT). De acuerdo a la clasificación NYHA, el 9 % de los pacientes tenían clase I (no limitación de la actividad física; la actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso) y el 35 % clase II (ligera limitación de la actividad física; confortables en reposo; la actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso). El 33 % de los pacientes cumplían los criterios predefinidos de afectación cardiaca (espesor de la pared del Ventrículo Izquierdo (VI) inicial \geq 13 mm sin antecedentes de hipertensión o enfermedad de la válvula aórtica). El 61 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con estabilizadores de tetrámeros de TTR.

En los pacientes elegibles del estudio APOLLO, en la población de seguridad, la mediana de edad de los pacientes en el momento inicial era de 62 años (intervalo, de 24 a 83 años), \geq 70 % tenía \geq 50 años y el 74 % de los pacientes eran hombres. Se representaron 39 mutaciones diferentes de la TTR; las más frecuentes (\geq 5 %) eran V30M (44,3 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) y S50R (5 %). Al inicio, el 46 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio 1 (clasificación Coutinho), y el 53 %, enfermedad en estadio 2. Sólo hubo un paciente con enfermedad en estadio 3 (en el grupo placebo).

Al inicio, el 46 % de los pacientes presentaba un NIS < 50, el 58 % un KPS 70-80, y el 30 % un PND de II (este último parámetro según población mITT). El 47 % y el 52 % de los pacientes presentaban la clase I o II de la NYHA, respectivamente. El 47 % de los pacientes cumplían los criterios predefinidos de afectación cardiaca. Las características demográficas e iniciales de los pacientes estaban equilibradas en los brazos de tratamiento, con excepción de la proporción de pacientes que presentaba una mutación no-V30M (62 % en patisirán frente a 48 % en placebo). Aproximadamente la mitad (53 %) de los pacientes había recibido tratamiento previo con tafamidis o diflunisal.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio desde el inicio hasta el mes 18 en la puntuación modificada de deterioro de la neuropatía +7 (mNIS+7) (también se evaluó en el mes 9, pero no como variable principal). Este criterio de valoración es una medida compuesta de neuropatía motora, sensorial y autonómica que incluye evaluaciones de fuerza motora, reflejos, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de conducción nerviosa y presión arterial postural, con una puntuación que varía de 0 a 304 puntos, donde una puntuación creciente indica empeoramiento del deterioro.

Entre los criterios de valoración secundarios clave, destaca el cambio desde el inicio en la puntuación total de la variable de calidad de vida de neuropatía diabética Norfolk QoL-DN (por sus siglas en inglés, *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) informado por el paciente en comparación con el placebo en el mes 18. Este cuestionario incluye dominios relacionados con fibras finas, fibras gruesas y función nerviosa autonómica, síntomas de polineuropatía y actividades de la vida diaria, con una puntuación total que varía de -4 a 136, donde una puntuación creciente indica un empeoramiento de la calidad de vida.

También fue valorado como variable secundaria la reducción de los niveles de TTR, medida a los 18 meses en base a la no inferioridad con patisirán.

Un criterio secundario de valoración adicional fue la prueba de velocidad de la marcha de 10 metros (10-MWT, por sus siglas en inglés, *10-Meter Walk Test*) en el mes 9 y 18, que evalúa la capacidad ambulatoria y se eligió para respaldar el beneficio clínico de vutrisirán en la capacidad ambulatoria. Otras variables secundarias fueron el análisis del efecto de vutrisirán sobre el estado nutricional, el Índice de Masa Corporal modificado (IMCm) obtenido a partir de la multiplicación del IMC (Kg/m²) por los niveles de albúmina sérica (g/L); y, por último, la capacidad informada por el paciente para realizar actividades de la vida diaria y participación social (R-ODS, por sus siglas en inglés, *Rasch-Built Overall Disability Scale*).

Como criterios de valoración exploratorios se incluyó el análisis de manifestación de enfermedad cardiaca (biomarcador del péptido natriurético, NT-proBNP, por sus siglas en inglés, *N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide*, que mide el grado de estrés y fallo cardiaco), así como el efecto sobre medidas clínicas adicionales (variable neurológica NIS sin modificar); cuestionarios de calidad de vida reportada por el paciente, EQ-5D (por sus siglas en inglés, *EuroQoL 5 Dimensions*) y EQ-VAS (por sus siglas en inglés, *EuroQoL vertical Visual Analogue Scale*); variable KPS de funcionalidad y estado de rendimiento del paciente; y caracterización farmacocinética y farmacodinámica de los niveles de la TTR en suero y evaluación de la presencia de anticuerpos antifármaco para vutrisirán y patisirán.

La reducción de los niveles de TTR con vutrisirán se evaluó en base a la no inferioridad con patisirán en el mes 18 dentro del estudio HELIOS-A. El resto de las evaluaciones de eficacia se basaron en una comparación de superioridad del brazo de vutrisirán del estudio HELIOS-A con el grupo placebo externo del estudio APOLLO.

La población considerada fueron los pacientes aleatorizados que recibieron alguno de los tratamientos (mITT), excepto en el caso de la variable NT-proBNP que evaluaba una manifestación cardiaca, donde no solo se incluyó la población mITT, sino también una subpoblación cardiaca (población con un grosor de pared de VI \geq 1,3 cm, sin enfermedad de la válvula aórtica o hipertensión en su historial médico). A efecto de los análisis de eficacia, se analizaron los datos de 118 de 122 pacientes aleatorizados a vutrisirán (96,7 %) del HELIOS-A, y 67 de los 77 pacientes con placebo del APOLLO, de los que se contenía un análisis basal para la variable de eficacia primaria, y un seguimiento posterior, y se usó un modelo de efectos fijos para medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés *Mixed-effects Model for Repeated Measures*).

Como por parte del organismo regulador no se consideró apropiado este análisis en la población inicial, se llevaron a cabo análisis complementarios de sensibilidad (utilizando estrategias apropiadas de manejo de datos faltantes) y se observó que las ligeras diferencias observadas no tenían ningún impacto en la interpretación clínica de los resultados. Es por ello que, a nivel de FT, se consensuó incorporar los resultados del análisis basado en MMRM, y es la información que se ha incluido en este IPT.

Resultados de los EC principales

El tratamiento con vutrisirán en el estudio HELIOS-A demostró mejoras estadísticamente significativas ($p \leq 0,0001$) en todos los criterios de valoración medidos desde el inicio hasta los 9 y 18 meses, en comparación con el grupo de placebo externo del estudio APOLLO (Ver Tabla 3 del Anexo, Resumen de los resultados de eficacia en el estudio con vutrisirán (HELIOS-A) en comparación con los resultados del grupo placebo externo (APOLLO)).

Para el criterio principal de valoración de mNIS+7 medida a los 18 meses, se observó una diferencia estadísticamente significativa, en el cambio desde el inicio entre vutrisirán en HELIOS-A y el brazo placebo histórico de APOLLO con una diferencia de tratamiento, medida por la diferencia en la media ajustada por mínimos cuadrados de -28,6, Intervalo de Confianza, IC del 95 %: -34, -23,1. Esta mejora en la neuropatía ya se observó desde el mes 9 en los pacientes del brazo de tratamiento con vutrisirán en comparación con el grupo de placebo externo, con un cambio medio ajustado por mínimos cuadrados mNIS+7 desde el inicio de 17 puntos.

En el criterio de valoración secundario clave Norfolk QoL-DN, se observó una diferencia estadísticamente significativa, desde el inicio hasta el mes 18 entre vutrisirán en HELIOS-A y placebo en APOLLO con una diferencia de medias ajustada por mínimos cuadrados de -21,0 (IC del 95 %: -27,1, -14,9). Esta diferencia en la mejora de la calidad de vida se produjo desde los 9 meses con una diferencia media ajustada por mínimos cuadrados de 16,2 puntos para los pacientes del grupo de vutrisirán en comparación con el grupo de placebo. Los análisis de sensibilidad pre-especificados, entre los que se incluye uno de puntuación de propensión (pseudo-aleatorización) mostraron resultados consistentes y de apoyo al análisis primario, tanto para la variable principal, mNIS+7, como para la secundaria clave, Norfolk QoL-DN.

Otras variables secundarias de eficacia presentaron datos de apoyo a favor de vutrisirán. La prueba de velocidad de la marcha de 10 metros presentó una diferencia media ajustada por mínimos cuadrados de 0,13 m/s, en el mes 9, y de 0,24 m/s a los 18 meses, diferencias que fueron estadísticamente significativas frente al placebo. Estas diferencias se consideran clínicamente relevantes ya que un aumento medio de velocidad de marcha de 0,10 m/s se ha asociado con disminuciones incrementales de la supervivencia en adultos ≥ 65 años (34,35). Con respecto al IMCm, a los 18 meses se demostró una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes tratados con vutrisirán en comparación con grupo placebo, medido por la diferencia de medias ajustada por mínimos cuadrados (IC 95 %) de 140,7 kg/m² × albúmina g/L; (108,4, 172,9), demostrando una mejora en el estado nutricional en pacientes tratados con vutrisirán. Esto se considera un aspecto relevante en ATTRh, ya que expresa la mejoría en la disautonomía (disfunción del SN autónomo que regula las acciones involuntarias entre las que se encuentra el funcionamiento del tracto digestivo y digestión), alteración que puede impactar al paciente más que la pérdida de sensibilidad y parcialmente de la función motora. En este sentido, y a favor de vutrisirán, se notificó también una mejoría estadísticamente significativa en la discapacidad a los 18 meses en comparación con el grupo de placebo con una diferencia media ajustada por mínimos cuadrados en la escala comunicada por el paciente R-ODS de 8,4 puntos, IC del 95 %: 6,5, 10,4, que evalúa las limitaciones de actividad y participación social y las actividades específicas de la vida diaria, valores de 0 se asocian a una elevada limitación, y valores máximos de 48, a la ausencia de limitaciones. Otras variables exploratorias que evaluaron el impacto en la calidad de vida (EQ-5D-DL y EQ-VAS) del tratamiento con vutrisirán, demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de vutrisirán frente a placebo.

El NT-proBNP es un biomarcador pronóstico de disfunción cardíaca que puede predecir el riesgo de mortalidad cardíaca. Los valores iniciales de NT-proBNP (media geométrica) fueron 273 ng/l y 531 ng/l en los pacientes tratados con

vutrisirán y con placebo, respectivamente. En el mes 18, la media geométrica de los niveles de NT-proBNP disminuyó un 6 % en los pacientes con vutrisirán, mientras que hubo un aumento del 96 % en los pacientes que recibieron placebo. Los ecocardiogramas mostraron cambios en el grosor de la pared del VI (diferencia media ajustada por mínimos cuadrados de -0,18 mm (IC del 95 %: -0,74, 0,38) y la tensión longitudinal (diferencia de medias ajustada por mínimos cuadrados de -0,4 % (IC del 95 %: -1,2, 0,4) con vutrisirán frente al placebo.

Con respecto al análisis de subgrupos, los pacientes que recibieron vutrisirán experimentaron un beneficio similar en relación con el placebo en la puntuación total de mNIS+7 y Norfolk QoL-DN en los meses 9 y 18 en todos los subgrupos, entre los que se incluyen, edad, sexo, raza, región, puntuación NIS, genotipo V30M, uso previo del estabilizador TTR, estadio de la enfermedad, y pacientes con o sin criterios predefinidos de compromiso cardíaco. Se observó una mejora numéricamente mayor en el índice mNIS+7 en relación con el placebo en pacientes de América del Norte en comparación con otras regiones. El tamaño muestral era más bajo en este subgrupo que en las otras dos subpoblaciones (Europa occidental y resto del mundo), y los IC presentan solapamiento, por lo que estos resultados se consideran exploratorios y para constatarlos se necesitan estudios diseñados con tal fin.

No se realizó un estudio específico en población mayor y el número de pacientes incluidos en los estudios de eficacia y seguridad es limitado en esta población. En general, el número de pacientes ≥ 65 -74 años en los estudios fue del 21,4-32,0 %, el de ≥ 75 -84 años, de 4,8-11,7 %, y solo hubo un paciente mayor de 85 años en el grupo de vutrisirán (HELIOS-A). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) ha eximido al TAC (Titular de Autorización de Comercialización) de la obligación de presentar los resultados de los estudios con vutrisirán en todos los subgrupos de la población pediátrica con ATTRh.

En lo que se refiere a la comparación de los resultados de vutrisirán y patisirán en el EC HELIOS-A, la reducción del porcentaje de TTR mínima promediada en el tiempo desde el mes 6 hasta el mes 18 en el estudio HELIOS-A, fue del 84,7 % para vutrisirán y del 80,6 % para patisirán. El porcentaje de reducción en los niveles séricos de TTR en el grupo de vutrisirán no fue inferior (según criterios predefinidos) al grupo de patisirán con una diferencia media del 5,3 % (IC del 95 %: 1,17 %, 9,25 %). El criterio pre-especificado para declarar la no inferioridad de vutrisirán (frente a patisirán) era si el límite inferior del IC del 95 % de la mediana de la diferencia de tratamiento en la reducción del porcentaje de TTR (vutrisirán – patisirán) era superior al -10 %. Se demostró así la hipótesis de no inferioridad.

Se ha proporcionado además de los resultados de reducción de TTR sérica, una comparación exhaustiva post-hoc con los criterios de valoración más importantes. En el mes 18, se reportaron diferencias medias muy pequeñas (IC del 95 %) entre ambos grupos de tratamiento de -1,46 (-7,36, 4,43), -1,6 (-8,6, 5,4), 0,034 (-0,064, 0,132) y 0,1 (-2,0, 2,2) en el cambio desde el inicio para mNIS+7, Norfolk QoL-DN, 10-MWT y R-ODS, respectivamente. Se observó una diferencia media ajustada por mínimos cuadrados relativamente mayor de 14,2 (IC 95 %: -21,9, 50,3) para el cambio en el IMCm, a favor de vutrisirán. Estos resultados respaldan la comparación de no inferioridad de vutrisirán versus patisirán con respecto a la reducción de los niveles séricos de TTR, sin embargo, se trata de una comparación no exenta de limitaciones, proporcionada por el TAC, que apoya la hipótesis de resultados comparables entre vutrisirán y patisirán en otros criterios de valoración clínicos, pero que debe de interpretarse con cautela.

Parámetros cardíacos

A pesar de las limitaciones obvias de una comparación indirecta y el hecho de que los niveles basales de NT-proBNP fueron más altos en el estudio APOLLO, el cambio medio en las proporciones (vutrisirán frente a placebo, o patisirán frente a placebo) sugiere efectos similares de vutrisirán y patisirán. Igualmente, los cambios en parámetros ecocardiográficos fueron de una magnitud similar con vutrisirán y patisirán en comparación con el grupo de placebo.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En la actualidad, no hay directrices científicas de la EMA disponibles para el desarrollo de tratamientos para la amiloidosis hereditaria por TTR. Los datos del EC HELIOS-A con vutrisirán, y el brazo externo placebo del EC APOLLO, presentan un beneficio clínico medido a través de la variable principal mNIS+7 tras 18 meses de tratamiento.

El criterio principal de valoración del estudio es formalmente la diferencia entre vutrisirán (HELIOS-A) y placebo (APOLLO) en el cambio desde el inicio hasta el mes 18 (en la UE) en la puntuación compuesta de deterioro de la neuropatía (mNIS+7). Esta variable se considera una medida compuesta sensible y reproducible, específica de la enfermedad en la progresión de la neuropatía. El mNIS+7 se ha utilizado en múltiples estudios clínicos en ATTRh. Tanto el criterio de valoración primario, como el resto de los secundarios se han considerado apropiados para proporcionar información útil de la progresión o falta de progresión de la enfermedad. Además, en todos los casos las variables estudiadas han sido estadísticamente significativas, incluso en el mes 9 y 18 de tratamiento, lo cual se considera relevante debido al carácter rápido y progresivo de la enfermedad.

Los resultados presentan cierta incertidumbre debida a:

- La naturaleza abierta del estudio HELIOS-A puede suponer un motivo de preocupación, al no realizar enmascaramiento, se acumulan los sesgos de inclusión y selección, entre otros. El TAC ha incluido un comparador de referencia en el estudio, patisirán, al menos para la variable farmacodinámica que analiza la reducción de los valores de TTR plasmáticos, y así se puede realizar una comparación directa del efecto de los tratamientos para esta variable.
- La población del EC APOLLO era mayor, con una enfermedad más avanzada según NIS, Norfolk QoL o 10-MWT, y prácticamente todos los pacientes tenían insuficiencia cardíaca y un IMC más bajo.
- En la actualidad se tienen datos de 118 pacientes del EC HELIOS-A tratados con vutrisirán durante más de 18 meses, y de 5 pacientes durante más de 27 meses. A pesar de que el tamaño de la base de datos de eficacia y seguridad es limitado, es preciso tener en cuenta que es un medicamento huérfano y que se trata de un medicamento basado en siRNA de segunda generación. Sin embargo, son necesarios datos a largo plazo de al menos dos años de duración, en términos de eficacia y seguridad, teniendo en cuenta algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad que se presentan más tardíamente, como parestesias, debilidad o alteraciones sensitivas, o el compromiso cardíaco, debido a la toxicidad de las placas de amiloide sobre los miocitos.
- El número de pacientes ≥ 65 años es limitado tanto para la evaluación de la eficacia como de la seguridad. Es por ello, que el tratamiento de esta población debería de realizarse con cautela y con una monitorización estrecha. Se reconoce, no obstante, la limitación de recopilar datos de pacientes mayores debido a la progresión natural de la enfermedad y la supervivencia limitada en estos pacientes. Por otro lado, el estudio HELIOS-A evaluó el tratamiento con vutrisirán en pacientes con polineuropatía en estadios 1 y 2. No se puede extrapolar la eficacia a pacientes con estadio 3, por lo que no se puede utilizar el tratamiento en estos pacientes.
- En lo que respecta al perfil de seguridad de vutrisirán, a fecha de corte de datos (26 agosto 2021), se considera aceptable. Los EA más frecuentes fueron artralgia, disnea, dolor en las extremidades, reacciones en el sitio de inyección, alteraciones de los niveles de FA, déficit de vitamina A (y por consecuencia posibilidad de trastornos oftalmológicos), y síncope cardíaco. Se esperan más datos de seguridad (y eficacia) a largo plazo procedentes de un estudio post-autorización tras dos años de tratamiento (HELIOS-A-RTE), y de un estudio prospectivo observacional (ConTTRIBUTE) donde se documentará la historia natural, las características clínicas y el manejo de la ATTR como parte de la atención clínica de rutina.

Evaluaciones por otros organismos

En Europa, la evaluación se ha llevado a cabo en Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) (36), donde se especifica que vutrisirán está recomendado, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento de la ATTRh en adultos con PN en estadio 1 o 2. Por otro lado, en Alemania, a través del IQWiG-GBA (por sus siglas en alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG, y *Gemeinsamer Bundesausschuss*) se informa que el beneficio adicional frente a patisirán es bajo (y viene dado por las diferencias en los EA, en particular de los graves, a favor de vutrisirán) (37). En Francia, HAS (*Haute Autorité de Santé*, por sus siglas en francés) (38), considera vutrisirán un tratamiento de segunda línea tras patisirán debido a la naturaleza abierta del estudio HELIOS-A. Además, como no existe un estudio comparativo con respecto a las otras alternativas (tafamidis e inotersén) no se puede posicionar frente a las mismas. El comité de evaluación ha considerado que vutrisirán no proporciona ninguna mejora en el beneficio real frente a patisirán en el tratamiento de pacientes adultos que padecen amiloidosis ATTRh con PN en estadio 1 o 2. En Holanda, la evaluación se encuentra en curso (ZIN, por sus siglas en holandés, *Zorginstituut Nederland*) (39).

Seguridad

Hubo 155 pacientes con ATTRh PN que estuvieron expuestos a vutrisirán en el programa de desarrollo clínico (es decir, en el estudio HELIOS-A principal, abierto, con control activo para una variable farmacodinámica, y el resto de variables frente a placebo) con una exposición acumulada de 233,0 años-persona a partir de la última fecha de corte (26 de agosto de 2021). El EC HELIOS-A ha consistido en un período de tratamiento de 18 meses y un período de extensión de otros 18 meses (aún en curso). De los 155 pacientes, 118 pacientes han estado expuestos durante ≥ 18 meses y 5 sujetos durante ≥ 27 meses.

De acuerdo con la posología propuesta, se inyectaron 25 mg de vutrisirán vía SC cada tres meses durante el período de tratamiento en HELIOS-A. Además, durante el período de extensión los sujetos que aún no habían recibido vutrisirán (los que habían recibido patisirán), recibieron 25 mg (cada 3 meses) o 50 mg de vutrisirán (cada 6 meses). Los análisis de seguridad del período de extensión incluyen ambos grupos de dosis sin una evaluación de seguridad por dosis. No obstante, la única dosis aprobada es la de 25 mg.

El EC HELIOS-A incluye un grupo con patisirán, y este grupo es útil a la hora de valorar Eventos Adversos (EA) relacionados únicamente con el medicamento. Sin embargo, la principal comparación de seguridad del grupo de vutrisirán se hizo frente al grupo de placebo externo de APOLLO. Esta última comparación de seguridad es informativa para distinguir los EA relacionados con la enfermedad de los relacionados con el medicamento. Aunque tanto el estudio HELIOS-A, como el estudio APOLLO han sido realizados por el mismo TAC, existen algunas diferencias poblacionales en la comparación del grupo placebo externo con la población de vutrisirán que limitan la comparabilidad de resultados y los EA debidos a la enfermedad.

Debido a estas limitaciones, la comparación dentro del mismo estudio HELIOS-A de la seguridad de vutrisirán con patisirán también se considera relevante. Dado el número limitado de pacientes que fueron tratados con patisirán en el EC HELIOS-A, el solicitante ha proporcionado además un análisis completo del perfil de seguridad del grupo de vutrisirán de HELIOS-A en comparación con el del grupo de patisirán agrupado (de los EC HELIOS-A y APOLLO). No obstante, se recomienda interpretar los resultados con cautela debido a las diferencias poblacionales entre ambos ensayos ya mencionadas anteriormente. Teniendo en cuenta lo anterior, la gran mayoría ($> 97\%$) de los sujetos en todos los grupos de tratamiento (HELIOS-A vutrisirán/patisirán, así como APOLLO placebo) habían notificado al menos un EA en la fecha de corte de datos.

Los EA más frecuentes ($\geq 10\%$) reportados en el período de 18 meses en el grupo de vutrisirán frente al grupo placebo fueron artralgia (reportada en un 10,7 % vs. 0), dolor en las extremidades (14,8 % vs 10,4 %), disnea (6,6 % vs 0), reacciones

en el lugar de la inyección (4,1 % vs 0) y aumento de los niveles sanguíneos de Fosfatasa Alcalina (FA) (9 % vs 1,3 %). En el grupo de patisirán se notificaron desmayos, dolor en las extremidades, diarrea, edema periférico, infección urinaria, artralgia y mareos.

Durante el período de tratamiento, en el estudio HELIOS-A se informó de 26,2 % EA graves en el grupo de vutrisirán y 42,9 % en el de patisirán, así como un 40,3 % en el grupo placebo externo del estudio APOLLO. Los EA graves informados en más de un solo sujeto con vutrisirán fueron sepsis, fibrilación auricular, pielonefritis, hipopotasemia, síncope y aumento de transaminasas. Además, se reportó una infección por tracto urinario, con *Escherichia*, disminución de vitamina A, edema periférico, mareos, dislipemia, boca seca, hiperhidrosis, hipertermia, decoloración de la esclerótica y dispepsia.

Los EA que dieron lugar a la interrupción del tratamiento en estudio, se produjeron en 4 (3 %) sujetos de la población total de vutrisirán (tratamiento + período de extensión), de los cuales 3 fueron casos de muerte y 1 caso de insuficiencia cardíaca aguda (no mortal) que se produjo durante el periodo de tratamiento con vutrisirán en HELIOS-A. Ninguno de estos casos se consideró relacionado con el tratamiento.

La mayoría de los EA informados en el estudio HELIOS-A coincidieron con los síntomas comunes de la ATTRh PN. Una disminución en los niveles séricos de vitamina A es un efecto farmacodinámico secundario esperado de la reducción de la proteína TTR sérica, y ocurrió en ambos grupos de tratamiento del HELIOS-A. Por lo tanto, no se considera propiamente un EA y los sujetos en tratamiento con vutrisirán deben recibir un suplemento con vitamina A.

Eventos adversos de interés

- **Trastornos oculares:** la incidencia de EA de trastornos oculares en el grupo de vutrisirán (en HELIOS-A) fue mayor en comparación con el grupo de patisirán (28,7 % frente a 23,8 %), pero similar en comparación con la incidencia del grupo placebo externo APOLLO (26,0 %). La mayoría de los EA oculares en el grupo de vutrisirán fueron consistentes con la enfermedad subyacente y la edad de los sujetos (no se ha identificado toxicidad ocular con patisirán). Sin embargo, dado que existe superposición en la ATTRh, y los síntomas oculares relacionados con la deficiencia de vitamina A, la interpretación de los datos disponibles es difícil. Entre los EA oculares relacionados en el grupo de vutrisirán se encuentran: ojo seco en 3 (2,5 %) pacientes, decoloración escleral en 2 (1,6 %) pacientes, ceguera nocturna y visión borrosa en 1 (0,8 %) sujeto cada una, respectivamente.
- **Reacciones en el lugar de inyección:** incluye eritema, dolor, prurito, calor, que fueron EA no serios y transitorios, excepto un paciente que sufrió hematoma traumático, EA reportado como moderado. Las reacciones en el lugar de inyección estaban relacionadas con un fenómeno de memoria (reacción en el lugar de una inyección anterior con inyecciones posteriores). Vutrisirán se administró inicialmente mediante inyecciones preparadas a partir de viales y después algunos pacientes pasaron a inyecciones de jeringas precargadas a medida que esa presentación estuvo disponible. Por presentación, las reacciones en el lugar de inyección, se produjeron en el 0,8 % administraciones en viales y en el 0,3 % de las administradas en jeringas precargadas. Las reacciones en el sitio de inyección en el grupo de patisirán (vía IV) en el EC HELIOS-A fueron del 23,8 % en comparación con el 4,1 % en los tratados con vutrisirán (vía SC).
- **Trastornos cardiovasculares:** no se ha observado ni en los datos preclínicos ni en los clínicos información indicativa de EA cardíacos. Tampoco en los resultados de los ecocardiogramas realizados en sujetos sanos. Solo un EA cardíaco no relacionado con el tratamiento conllevó la interrupción del medicamento (insuficiencia cardíaca). Durante el periodo de tratamiento de 18 meses, la incidencia de EA graves cardíacos fue del 30 % para vutrisirán y del 23,8 % para patisirán. En particular, la incidencia de arritmia fue 3 veces más elevada en el grupo de vutrisirán en comparación con el de patisirán (26,6 % versus 7,1 %). Los cambios en el intervalo QT corregido por la fórmula Fridericia (QTcF), tanto para vutrisirán como patisirán fueron consistentes con la enfermedad subyacente. Los EA de insuficiencia cardíaca ocurrieron con una frecuencia considerablemente menor en el grupo de

vutrisirán (5,7 %) en comparación con el grupo de patisirán (19,0 %). Sin embargo y en general, se notificó una incidencia más baja de trastornos cardíacos en el grupo de vutrisirán que en los grupos de placebo y patisirán (9,0 % vs. 13,0 % y 14,3 %, respectivamente).

En el análisis de la subpoblación cardíaca, se encontró una incidencia algo mayor de síncope en los grupos de vutrisirán (15,0 %) en comparación con los sujetos de patisirán (7,1 %) y grupo placebo externo (8,3 %). El investigador no consideró ningún evento relacionado con el tratamiento. Todos los casos fueron eventos aislados sin una relación temporal con la administración del medicamento, o el número total de dosis aplicadas hasta el evento. Aparte del síncope, la evaluación de eventos cardíacos en la subpoblación cardíaca (aunque limitada particularmente debido al bajo número de sujetos en el subgrupo cardíaco HELIOS-A patisirán) parece estar generalmente en línea con la de la población de seguridad general.

- **Trastornos hepáticos:** la incidencia reportada en el grupo de vutrisirán (4,9 %) no planteó preocupaciones, siendo más elevada en los grupos de patisirán (14,3 %) y placebo externo (7,8 %). En 3 pacientes los trastornos hepáticos se consideraron relacionados con el medicamento. En la mayoría de los casos se resolvieron sin problemas. Sin embargo, con vutrisirán se ha notificado un aumento considerable de las transaminasas después de su administración. Como consecuencia de esto, se está llevando a cabo una evaluación exhaustiva de los niveles de transaminasas. En un sujeto tratado con vutrisirán, el aumento de las transaminasas y la generación de una lesión hepática grave no se consideraron relacionados con vutrisirán, sino que se atribuyeron al suplemento de vitamina A del sujeto tomado a una dosis inadecuada. Igualmente se informó de enfermedad de hígado graso no alcohólico en las dos semanas posteriores al EA. Los recuentos de transaminasas mejoraron después de retirar el suplemento de vitamina A tomado en una dosis desconocida, mientras que la administración de vutrisirán se mantuvo sin cambios.
- **Niveles de Fosfatasa Alcalina (FA) en suero:** se informaron aumentos de la FA de alrededor 1,5 veces por encima de los valores normales en el 9,0 % de los sujetos tratados con vutrisirán frente al 2,4 % de los tratados con patisirán, y el 1,3 % en el grupo placebo. En los casos en los que hubo aumento de FA, sólo un evento fue notificado como EA. Además, parece haber un aumento bastante constante en la FA a lo largo del tiempo, que se desarrolla de manera similar en el grupo de patisirán. No obstante, los valores medios de FA permanecieron dentro de los valores de referencia normales.
- **Dolor abdominal/dispepsia:** la frecuencia de EA dentro del concepto médico de dolor abdominal fue muy similar en el grupo vutrisirán frente al grupo externo placebo. Ningún evento se consideró relacionado con el tratamiento y la gravedad de los eventos fue baja, y por eso no se incluyeron propiamente como EA en la FT.
- **Gripe y sarpullido:** dado que ambas manifestaciones podrían haber sido síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica o, en el caso del sarpullido, también de una reacción en el lugar de la inyección, se solicitó una evaluación adicional. La gripe y el sarpullido ocurrieron con una incidencia similar entre los grupos vutrisirán y placebo externo. En el caso de la gripe, no se puede descartar una relación causal con la enfermedad, pero la incidencia fue baja y los datos actualmente disponibles no justifican la inclusión de la enfermedad de tipo gripal en la FT como EA al medicamento.
- **Espasmo muscular y sinusitis:** estos EA se han notificado previamente en el caso de patisirán, pero los datos presentados no proporcionan suficiente evidencia para concluir un efecto de clase de los siRNA reductores de los niveles de TTR, ya que cuando se notificaron se consideraron no relacionados con el tratamiento, y sus incidencias fueron muy bajas.
- **Edema periférico:** un paciente sufrió edema que se consideró relacionado con el tratamiento por el investigador, pero no es indicativo de una reacción de hipersensibilidad y no apoya la idea de causalidad.

- **Muertes:** hubo 2 (1,6 %) pacientes en el grupo de vutrisirán y 3 (7,1 %) pacientes en el grupo de patisirán. Los investigadores consideraron que ninguna de las muertes estaba relacionada con el medicamento en estudio, sino que se consideraron relacionadas con la enfermedad subyacente u otros factores. Dos de las muertes, 1 en cada grupo de tratamiento, se debieron a la infección por COVID-19. Solo 1 de las muertes no fue debida a una complicación cardiovascular o fallo cardíaco.
- **Inmunogenicidad:** en el período de tratamiento de 18 meses y el periodo de extensión con vutrisirán se notificó el desarrollo de anticuerpos anti-medicamento (ADA, por sus siglas en inglés, Anti-Drug Antibodies) en un 4,1 % de los pacientes tratados. Uno de los pacientes presentaba ya anticuerpos en el estado basal. Los títulos de ADA fueron bajos y transitorios, y en principio, sin efecto en los perfiles clínicos de eficacia, seguridad, farmacocinéticos, o farmacodinámicos de vutrisirán. Por otro lado, se sospecha de 2 casos en los que se observó mareos, dispepsia, hiperhidrosis e hipertermia, que no corresponden con la definición de anafilaxia. No se puede excluir que estos efectos fuesen debidos a otras reacciones de hipersensibilidad no inmunogénicas debidas al medicamento, y deberá de evaluarse con más datos.
- **Otros:** No se obtuvieron señales de seguridad derivadas de la evaluación de EA renales, parámetros en la función renal o análisis de orina. No ha surgido una señal de seguridad clara en lo que respecta a la evaluación de los EA de depresión y suicidio/autolesión y los análisis de la escala de calificación de gravedad del suicidio.

Seguridad en poblaciones especiales: el perfil de seguridad, incluido el tipo y la naturaleza de los EA, incluidos los EA graves, en los sujetos tratados con vutrisirán fue generalmente consistente en todos los grupos demográficos y características basales de la enfermedad, es decir, independientemente de los factores intrínsecos edad (< 65 frente a ≥ 65 años), sexo (masculino frente a mujer), raza (blanca frente a todas las demás razas), peso (< 65 frente a ≥ 65 kg), genotipo (V30M frente a no V30M) y el estadio de PN (I frente a II/III), así como la región geográfica (América del Norte; Europa Occidental; resto del mundo). También se observó el mismo perfil de seguridad de vutrisirán en la subpoblación cardíaca con respecto a la población general.

Se observó una mayor incidencia de EA en lo que se refiere a los accidentes y lesiones, trastornos cardíacos y trastornos vasculares, independientemente del tratamiento con vutrisirán o placebo en la población ≥ 65 años.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, en pacientes con insuficiencia renal grave y en mujeres embarazadas, o durante la lactancia.

Valoración del beneficio clínico

La valoración del beneficio de vutrisirán ha sido planteada a través de los datos procedentes del EC HELIOS-A con vutrisirán (usando como comparador patisirán en la variable secundaria de disminución sérica de TTR) y del brazo externo placebo del EC APOLLO. Las poblaciones de ambos estudios presentaban unas características basales similares (con algunas diferencias en aspectos relevantes), y se incluyeron en el EC con los mismos criterios de inclusión. El beneficio del tratamiento se ha demostrado en una población relativamente mayor (mediana de edad de 60-62 años), y con una representación mayor de hombres y de pacientes con la mutación V30M. Además, más de la mitad de la población (61,5 %) había recibido previamente un medicamento estabilizador de TTR. En las cohortes de ambos EC, de 1/3 a 1/2 de los pacientes presentaba afectación cardíaca concomitante.

El tratamiento con vutrisirán en el estudio HELIOS-A demostró mejoras estadísticamente significativas ($p \leq 0,0001$) en todos los criterios de valoración medidos, primarios y secundarios, desde el inicio hasta los 9 y 18 meses, en comparación con el grupo de placebo externo del estudio APOLLO, así como resultados de no inferioridad en comparación con el grupo patisirán del estudio HELIOS-A en la reducción de TTR. Los datos aportados en el mes 18, de mantenimiento del efecto observado a los 9 meses, presentan cierta relevancia teniendo en cuenta la naturaleza progresiva de la enfermedad. En lo que respecta a la prueba formal de no inferioridad de vutrisirán frente a patisirán, se ha demostrado la no

inferioridad del tratamiento en la reducción de TTR, pero hubiera sido deseable incorporar los parámetros clínicos en el análisis primario. Los análisis de sensibilidad pre-especificados y de subgrupos respaldan los efectos observados en el análisis primario.

Con respecto a las variables relacionadas con miocardiopatía, el tratamiento con vutrisirán mostró datos favorables en varios parámetros en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, el beneficio cardiaco clínicamente relevante aún no se ha demostrado ya que debería de estudiarse en otros parámetros clínicamente más relevantes.

El perfil de seguridad de vutrisirán se considera relativamente similar al notificado con patisirán, medicamento con el mismo mecanismo de acción. Hasta que existan más datos disponibles, los datos de seguridad se consideran aceptables, considerando el contexto terapéutico de la enfermedad a tratar. Principalmente existen datos de los EA más frecuentes debido al período de duración del EC principal, y es por ello que se esperan obtener más datos procedentes de un estudio post-autorización tras dos años de tratamiento (HELIOS-A-RTE), y de un estudio prospectivo observacional (ConTTRibute) (25), para caracterizar de forma más exhaustiva la incidencia y gravedad de los EA. Dentro de los EA notificados con mayor frecuencia y que requieren vigilancia, están las reacciones en el sitio de inyección, artralgia, disnea, dolor en las extremidades, elevaciones de los valores de FA (y posibles EA hepáticos), trastornos oculares por deficiencia en vitamina A, y síncope cardiaco.

Discusión

La valoración del beneficio clínico de vutrisirán se ha generado a través del EC principal HELIOS-A, un ensayo abierto con vutrisirán (que usaba como comparador patisirán en una variable secundaria de reducción de los niveles séricos de TTR), frente a un brazo externo placebo del EC APOLLO. Estos estudios han evaluado la indicación de vutrisirán en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2. La dosis recomendada de vutrisirán es de 25 mg administrada mediante una administración SC una vez cada 3 meses.

Las poblaciones de ambos estudios presentaban unas características basales similares con ciertas diferencias en aspectos clínicamente relevantes. Por un lado, se ha observado que los pacientes del grupo placebo del estudio APOLLO presentaban una enfermedad más avanzada, en comparación con los del estudio HELIOS-A. El porcentaje de pacientes con NIS ≥ 50 fue del 54,6 % en el estudio APOLLO frente al 34,6 % en HELIOS-A. El porcentaje de pacientes con una puntuación porcentual KPS de 60 (indicativo de una función ambulatoria más baja) fue del 28,6 % en APOLLO frente al 13,9 % en HELIOS-A. Además, los pacientes del grupo placebo en APOLLO tenían claramente una mayor afectación cardiaca de la enfermedad. En el estudio HELIOS-A, el 55,7 % de los pacientes no presentaban insuficiencia cardiaca, el 9,0 % tenían un grado de enfermedad NYHA I y 35,2 % de grado NYHA II. Mientras que en APOLLO el 51,9 % presentaba NYHA I y el 46,8 % NYHA II. Cabe señalar que en el estudio APOLLO, la clasificación NYHA no incorporaba el grupo "sin insuficiencia cardiaca", por lo tanto, en este estudio, los pacientes clasificados como clase I de la NYHA incluyeron tanto aquellos sin insuficiencia cardiaca como aquellos con insuficiencia cardiaca asintomática. Por otro lado, la población de APOLLO era mayor, con enfermedad más avanzada en función también de los índices Norfolk QoL o 10-MWT, y prácticamente todos los pacientes tenían un IMC más bajo.

En lo que respecta a la validez del grupo placebo, durante la evaluación de la autorización del medicamento se discutió con el TAC. El curso clínico del grupo de placebo en los estudios clínicos de ATTRh y el estudio prospectivo presentado por el TAC de historia natural en diferentes períodos de estudio (1997-2017) es similar, con un cambio desde el inicio en mNIS+7 que va de 11,20 a 17,80 (con duraciones de estudio de 8 meses a 1 año), y un cambio en NIS a 1 año de 12,50. También se obtuvieron valores similares en el cambio desde el inicio para Norfolk QoL-DN en APOLLO (7,50) y el estudio de fase III de inotersén (6,95) a los 9 y 18 meses, respectivamente. Estos datos sugieren que los datos observados en el grupo placebo podrían ser consonantes con lo observado en otros EC a pesar de las diferencias observadas en las características basales con el EC HELIOS-A.

Las diferencias basales entre el grupo placebo del estudio APOLLO y el grupo de vutrisirán del estudio HELIOS-A no estaban ajustadas en el análisis primario. En el análisis de sensibilidad ajustado por co-variables se demostraron resultados consistentes con el análisis primario, pero no se incluyeron en este análisis los pacientes con censuras o datos faltantes en el mes 9, por lo que este análisis no representa exactamente a la población inicialmente aleatorizada, y este análisis debe ser interpretado como de soporte. Sin embargo, para el criterio principal de valoración (mNIS+7) usando la población mITT, el análisis de sensibilidad previo, y los análisis de sensibilidad adicionales (pre-especificados) (uno con todos los datos, incluidas las evaluaciones durante o después de un EA grave de COVID-19; y otro análisis en donde los valores faltantes de forma aleatoria no se aplicaban a los pacientes a los que les faltaban datos en el mes 18 después de interrumpir el tratamiento del estudio o que fallecieron antes del mes 18 por motivos no relacionados con la COVID-19), dieron como resultado una estimación consistente del efecto del tratamiento con vutrisirán (HELIOS-A) en comparación con el placebo (APOLLO) en mNIS+7 en el mes 18. A nivel metodológico, y con el objetivo de lograr un mejor posicionamiento de vutrisirán, lo más adecuado hubiera sido disponer de una comparación directa con patisirán. El TAC ha incluido una prueba formal de no inferioridad de forma informativa, del grupo de vutrisirán frente al grupo de control de patisirán dentro del estudio con respecto a la reducción de TTR, y también ha incluido una comparación directa *post-hoc* en algunos de los parámetros clínicos (en particular de mNIS+7) en el mes 9 y en el mes 18 (ver Tabla 28 del EPAR de vutrisirán (25). Sin embargo, lo ideal hubiera sido tener datos comparativos directos de ambos medicamentos en variables clínicas como variables primarias, por lo que estos datos sólo pueden considerarse de soporte.

El tratamiento con vutrisirán en el estudio HELIOS-A demostró mejoras estadísticamente significativas ($p \leq 0,0001$) en todos los criterios de valoración medidos desde el inicio hasta los 9 y 18 meses, en comparación con el grupo de placebo externo del estudio APOLLO. En particular, en la variable principal (mNIS+7) que evaluaba la progresión en neuropatía motora, sensorial y autonómica (como la hipotensión postural), siendo la significancia estadística muy elevada, tanto en el mes 9 como el 18.

Además, las variables secundarias clave que evaluaban distintas esferas de la enfermedad (como son índices de evaluación de calidad de vida -Norfolk QoL-DN-, funcionalidad motora/vitalidad -prueba de marcha de 10 metros-, funcionalidad del sistema autónomo -IMCm-, y capacidad informada por el paciente para realizar actividades de la vida diaria y participación social -R-ODS-), también resultaron ser significativas en el grupo de tratamiento con vutrisirán con respecto a placebo. En lo que respecta a las diferencias observadas en la prueba de marcha de 10 metros, un aumento medio de 0,05-0,10 m/s puede representar un cambio clínicamente significativo en la velocidad de la marcha (34,35), y dado que las disminuciones de 0,10 m/s de la velocidad de la marcha inicial se correlacionan con disminuciones incrementales en la supervivencia en adultos de 65 años o más, las diferencias mínimas ajustadas por mínimos cuadrados observadas tanto en el mes 9 como en el 18 son clínicamente relevantes, si bien es cierto estas diferencias no son elevadas. La mejora estadísticamente significativa en el IMCm se considera relevante, porque la mejora en la disautonomía puede tener un impacto mayor en el paciente que únicamente la falta de sensibilidad y la disfunción motora. Cabe mencionar que, a pesar de la evaluación de parámetros de evolución de la enfermedad en varias de sus manifestaciones, existen otras manifestaciones de las que no ha habido una evaluación. En particular, las diarreas graves, que conllevan a un distanciamiento social y desnutrición. Igualmente, la pérdida de la función motora en las extremidades inferiores provoca la pérdida de independencia de los pacientes y una discapacidad grave. Y, por último, los síntomas urinarios, pérdida de la función sexual, pérdida de la vista, deterioro mental y perturbación del sueño nocturno son otras de las manifestaciones que no han sido evaluadas y que tienen un impacto muy importante en la calidad de vida de estas personas.

Dentro de las variables exploratorias que se analizaron, cabe mencionar el análisis realizado sobre el efecto de vutrisirán en las manifestaciones cardíacas de la enfermedad. A pesar de los valores observados a favor de vutrisirán para el NT-proBNP y otros parámetros ecocardiográficos (como el grosor de la pared del VI, masa del VI, aumento del volumen final diastólico y gasto cardíaco), no se ha confirmado un beneficio clínico con respecto a la miocardiopatía. Además,

estas variables se utilizaron como exploratorias, por lo que se deberá estudiar el efecto de vutrisirán en EC diseñados con tal fin en una población especialmente afectada en la dimensión cardiaca.

La variable secundaria que evaluaba los niveles de TTR en suero se considera relevante, ya que la reducción o reversión de los depósitos de proteína amiloide y la disminución consecuente en la neuropatía depende de la reducción de los niveles de TTR sérico. Como el mecanismo de acción tanto de vutrisirán como de patisirán consiste en una reducción de los niveles de TTR sérico y tisular a través de un mecanismo de interferencia del mRNA en el hígado, sería importante haber demostrado esta variable subrogada como criterio de valoración primario, sin embargo, se reconocen las limitaciones del uso de una variable subrogada, como la necesidad de realizar mediciones a distintos tiempos, y las posibles variabilidades intra-paciente e intra-ensayo. No existe un valor de consenso límite sobre los niveles de TTR. El efecto de la reducción varía de persona a persona debido a las diferencias en la renovación y producción de la proteína, sin embargo, los expertos clínicos han propuesto que se considera significativa una reducción de al menos el 80 % (40). En el EC HELIOS-A, a los 18 meses de tratamiento, los valores de reducción en TTR fueron del 84,7 % para vutrisirán y del 80,6 % para patisirán.

A pesar del tamaño muestral limitado en alguno de los subgrupos y en los distintos genotipos, los pacientes que recibieron vutrisirán experimentaron un beneficio similar en relación con el placebo en la puntuación total de mNIS+7 y Norfolk QoL-DN en los meses 9 y 18 en todos los subgrupos, entre los que se incluyen, edad, sexo, raza, región, puntuación NIS, genotipo V30M, uso previo del estabilizador TTR, estadio de la enfermedad, y pacientes con o sin criterios predefinidos de compromiso cardiaco. Este análisis de subgrupos respalda los resultados observados en el análisis de la variable principal de eficacia para la población general, y la diferencia observada en el subgrupo de la región geográfica (en particular en la región de Norte América con respecto a las demás a favor del grupo con vutrisirán) deberá de evaluarse en estudios diseñados con tal fin.

Respecto a la seguridad, la base de datos contiene información de 155 pacientes con ATTRh con PN que estuvieron expuestos a vutrisirán en el programa de desarrollo clínico, con una exposición acumulada de 233 pacientes/año hasta la última fecha de corte de datos. De los cuales, 118 pacientes han estado expuestos \geq 18 meses, y 5 sujetos han estado expuestos durante \geq 27 meses. A efectos de comparaciones con el grupo placebo, la duración de la exposición al medicamento fue más prolongada en el grupo de vutrisirán, según la última fecha de corte de seguridad. Los problemas de seguridad notificados con mayor frecuencia en el grupo de vutrisirán han sido las reacciones en el sitio de inyección, artralgia, disnea, dolor en las extremidades, elevaciones de los valores de FA y su posible efecto a nivel hepático, así como déficit de vitamina A.

La mayoría de los EA notificados, ya se habían notificado previamente con patisirán. En lo que se refiere a los trastornos oculares, la mayoría de los EA oculares en el grupo de vutrisirán fueron consistentes con la enfermedad subyacente y la edad de los sujetos, respectivamente. Y aunque con patisirán e inotersén no se ha observado toxicidad ocular, dado que existe superposición en la amiloidosis ATTRh, y los síntomas oculares relacionados con la deficiencia de vitamina A, la interpretación de los datos disponibles es difícil. En lo que se refiere a los EA cardiacos, aunque se ha detectado un desequilibrio numérico de arritmia cardiaca en la población general, y síncope en la subpoblación cardiaca tratada con vutrisirán, también se ha sugerido que ambos hallazgos podrían ser fortuitos, debido al bajo número de sujetos (con los que poder realizar la comparación) del grupo con patisirán y de la subpoblación cardiaca, respectivamente, por lo que se espera que en los estudios post-comercialización se puedan obtener más datos que puedan indicar si existe o no una relación de causalidad. Por otro lado, existe otro principio activo, revusirán, cuyo tratamiento se interrumpió debido a la elevada mortalidad cardiovascular observada en comparación con el placebo. Este tipo de eventos, si existen se observarán una vez se disponga de más datos a largo plazo (41). Por último, se notificaron 4 casos de EA hepáticos relacionados con el tratamiento, y en 3 de los 4 casos el EA fue leve-moderado. Sin embargo, en 2 de los casos había también factores de confusión y en 1 de los casos se notificó una elevación concomitante de transaminasas hepáticas. Es por ello por lo que, en los estudios post-comercialización se evaluará el efecto de la elevación de la FA y los trastornos hepáticos.

En este sentido, sobre las elevaciones de la FA, cabe mencionar que no se encontró un aumento en los niveles FA en el grupo patisirán del estudio APOLLO. Las elevaciones de FA podrían posiblemente explicarse por una eliminación más lenta de FA de la circulación debido a su competencia con vutrisirán al unirse al receptor hepático de la asialoglicoproteína. No obstante, la relevancia clínica de este aumento aparentemente continuo de FA en el grupo de vutrisirán actualmente no está clara y debe evaluarse más a fondo. Por último, cabe mencionar que a pesar de que la incidencia de EA graves fue mayor en el grupo de tratamiento con vutrisirán que en el grupo placebo de APOLLO (1,6 % versus 0 %), la incidencia fue baja y más baja que en el grupo de patisirán (11,9 %). Igualmente, en el grupo de vutrisirán se notificaron menos casos de interrupción debidas al tratamiento y muertes (notificadas como debidas a la progresión de la enfermedad y no debidas al tratamiento) que en los otros grupos. El perfil de seguridad de vutrisirán se considera aceptable.

Con respecto al tratamiento a largo plazo, la mayoría de los pacientes han sido tratados al menos durante 18 meses, pero se requieren más datos a largo plazo. Se desconoce el efecto de un tratamiento a largo plazo reduciendo los niveles de TTR, ya que la proteína TTR tiene una función neuroprotectora. Además, el silenciamiento de TTR podría resultar en una pérdida de la acción anorexígena central de TTR o la pérdida de la función RBP4, que se considera una adipocina y un regulador de la sensibilidad a la insulina. Los resultados del estudio de extensión en fase abierta que aún se encuentra en curso, así como futuros ensayos y estudios post-comercialización determinarán el efecto del tratamiento a largo plazo con vutrisirán.

Las opciones de tratamiento actuales para las personas con ATTRh incluyen el alivio de los síntomas y la atención de apoyo, incluido el control del dolor, el apoyo nutricional y de movilidad y la mitigación de los efectos de la enfermedad en otros órganos.

El **trasplante de hígado**, previene la formación de depósitos de amiloide adicionales al eliminar la principal fuente de producción anormal de transtiretina, los hepatocitos, y es una opción para algunas personas en las primeras etapas de evolución de la enfermedad, pero los resultados son limitados en los pacientes con mayor afectación (normalmente la enfermedad no se diagnostica de forma temprana y evoluciona rápidamente con una probabilidad de supervivencia muy baja) y en aquellos en los que también presentan una afectación cardíaca. No obstante, a pesar de la alta morbilidad y mortalidad postoperatoria, el trasplante de hígado ha demostrado ser un tratamiento efectivo. El 78 % de los pacientes trasplantados con la mutación TTR V30M estaban vivos a los 10 años del trasplante (42,43). Así, el trasplante de hígado queda relegado a una segunda línea de tratamiento cuando la respuesta a tafamidis, patisirán, inotersén o vutrisirán sea insuficiente.

Tafamidis está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio I, y en pacientes adultos con amiloidosis cardíaca por transtiretina (tanto hereditaria como wt). La eficacia de tafamidis se evaluó en un ensayo principal, Fx-005. Se trata de un EC en fase II/III, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo (44) con pacientes en estadio I y mutación V30M. Los resultados en la población ITT en las co-variables primarias (NIS-LL y cuestionario de calidad de vida Norfolk QoL-DN) no dieron lugar a diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. En la población evaluable, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo la proporción de respondedores según escala NIS-LL del 60 % en el grupo de tafamidis y del 38,1 % en el grupo placebo. Respecto a la calidad de vida, se obtuvo una mejora absoluta de 8,8 puntos. La TTR se estabilizó en el 98 % de los pacientes que recibieron tafamidis y en el 0 % de los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). Los estudios a largo plazo en tafamidis (45) han demostrado que los pacientes que iniciaron tafamidis al comienzo del estudio aleatorizado tuvieron una menor progresión de la PN en comparación con los que cambiaron a tafamidis después de 18 meses de placebo y tenían menos probabilidades de progresar a la siguiente etapa ambulatoria después de hasta 6 años de seguimiento. Tener una enfermedad en los primeros estadios, el sexo femenino y la presencia de la mutación V30M son factores pronósticos de una buena respuesta, ya que en fase avanzadas de la enfermedad y sin la mutación V30M, no ha demostrado su eficacia (46). En general, es un medicamento bien tolerado, con EA no muy graves, como diarrea, infecciones del tracto urinario, dolor en las extremidades y parte superior del abdomen, mialgia e infecciones vaginales. La hepatotoxicidad, toxicidad

reproductiva y cambios en la función tiroidea están incluidos en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR). En lo que respecta a su eficacia en reducir todas las causas de mortalidad en pacientes ATTR con cardiomiopatía (80 mg vía oral una vez al día) aunque parece beneficiosa, su efecto es controvertido (en particular, en pacientes donde el daño cardíaco es más avanzado), debido a las limitaciones encontradas en los EC (47,48,49,50).

Diflunisal es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que reduce la probabilidad de que la transtiretina forme acumulaciones de amiloide. En un EC internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con pacientes con ATTRh con PN (51) y enfermedad avanzada, el tratamiento con diflunisal en comparación con placebo durante 2 años redujo la tasa de progresión del deterioro neurológico (medida a través del índice NIS+7, con un 29,7 % respondedores frente a 9,4 % en el grupo placebo) y preservó la calidad de vida (medida mediante el índice SF-36). Los resultados a largo plazo de un estudio abierto de tratamiento con diflunisal (52), con observaciones que varían de 2-116 meses de duración (media de 38 meses \pm 31,2 meses), han demostrado que diflunisal administrado por vía oral aumentó significativamente la concentración sérica de TTR y estabilizó la estructura del tetrámero de TTR en cada paciente. Además, se observó el mantenimiento de las mejoras en las funciones neurológicas y cardíacas tras el tratamiento durante 24 meses. No obstante, se observó un mayor deterioro de la función renal, fallo renal agudo y trombocitopenia, EA que deben ser controlados cuidadosamente. Además, está contraindicado en personas con insuficiencia cardíaca y que toman anticoagulantes. Este medicamento no dispone de la autorización en ATTRh en Europa y tampoco es un medicamento que se encuentre comercializado en Europa para otras indicaciones, por lo que es muy difícil considerarlo una alternativa terapéutica en Europa.

Patisirán está autorizado para el tratamiento de la ATTRh en adultos con PN en estadio 1 y estadio 2. Su eficacia se evaluó en el estudio APOLLO (29), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo durante 18 meses, con un período de extensión abierto de hasta 24 meses (53). El tratamiento con patisirán consistía en una administración IV cada 3 semanas. Se demostró un beneficio significativo a favor de patisirán frente a placebo en la variable principal mNIS+7 en todos los subgrupos. Además, se demostró una reducción de los niveles de TTR del 87,8 % a los 18 meses (frente al 5,7 % en el grupo placebo). Patisirán además demostró mejoras en el índice Norfolk QoL-DN y también en parámetros cardíacos, como es el grosor de la pared VI. Los pacientes también reportaron mejoras en la reducción de la discapacidad, permitiéndoles volver a trabajar y llevar a cabo las actividades de la vida diaria, y retomar la actividad social. Por otro lado, existe un ensayo de extensión abierto de 5 años de duración (54) donde han sido tratados los pacientes de ATTRh con patisirán (tanto los que habían estado en tratamiento con patisirán como los que habían estado en placebo) de los estudios previos, y los resultados publicados de 12 meses tras un análisis intermedio sugieren que patisirán podría proporcionar beneficios a largo plazo en las variables primarias (mNIS+7) y secundarias clave (Norfolk QoL-DN y R-ODS) (variables que normalmente empeoran progresivamente en ausencia de tratamiento). También se observó un mantenimiento de la mejora observada en la función autónoma (medida a través de los índices COMPASS-31 (por sus siglas en inglés, *Composite Autonomic Symptom Score*) y el IMCm), impidiendo la progresión de la amiloidosis. Las concentraciones de NT-proBNP se mantuvieron estables en los grupos que habían estado en tratamiento previo con patisirán, y en los del grupo placebo mejoraron una vez que se cambió el tratamiento con patisirán. Se observó una reducción sólida y sostenida de la concentración media de la TTR sérica en el grupo placebo tras el tratamiento con patisirán, con un porcentaje medio de reducción de TTR del 78,7 % (Desviación Estándar, DE, 17,1) al 6º mes. De la misma manera se mantuvieron las concentraciones observadas en el grupo que había estado en tratamiento previo con patisirán. Patisirán es el único tratamiento con evidencia, aunque limitada en pacientes con trasplante hepático (55). En lo que respecta al perfil de seguridad de patisirán estudiado a través de los diferentes ensayos, cabe mencionar la mayoría de los EA fueron leves o moderados, y en su mayoría fueron reacciones en el lugar de la inyección debidas al tratamiento con patisirán (rubor, dolor de espalda, náuseas, dolor abdominal, disnea, cefalea, hipotensión y síncope) y edema periférico. En lo que respecta a las muertes notificadas, ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento con patisirán y la mortalidad fue similar en el grupo de patisirán y en el del placebo; las causas eran coherentes con la historia

natural de la ATTRh. En el estudio de extensión abierto fueron mayores en los pacientes que no habían estado en tratamiento previo con patisirán.

Inotersén está autorizado para el tratamiento de la ATTRh con PN en estadio 1 y estadio 2 en adultos con ATTRh. Su eficacia se evaluó en el estudio principal II/III CS2 (NEURO-TTR), ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo de 15 meses de duración (56); y en el estudio fase III de extensión abierto CS3 (OLE, por sus siglas en inglés *Open-Label Extension*) de 5 años (57). Inotersén demostró eficacia estadísticamente significativa medida por las variables co-primarias de cambio desde el valor basal en la puntuación mNIS+7 y Norfolk QoL-DN en la semana 66. En un análisis de sensibilidad, en la población ITT, donde se incluyeron en el análisis a los pacientes que discontinuaron el tratamiento, la diferencia, aun siendo significativa fue menor a favor de inotersén. En lo que respecta a las variables secundarias, algunas resultaron significativas y otras no. El efecto de inotersén sobre la cardiomiopatía no se demostró al no evidenciarse mejoras significativas en la deformación de la longitud global del VI (GLS, por sus siglas en inglés, *Global Longitudinal Strain*), o parámetros cardiacos tras 15 meses de tratamiento. Los datos del estudio de extensión en pacientes que han estado en seguimiento hasta 3 años (58) sugieren un retraso sostenido en la progresión de la PN, y un mantenimiento del beneficio observado en la calidad de vida (en los índices Norfolk QoL-DN y SF-36). Inotersén presenta un perfil de EA manejable, pero se asocia a trombocitopenia, riesgo de glomerulonefritis, y posible deterioro de la función renal, por eso se deben de monitorizar el recuento de plaquetas y función renal, y su uso está contraindicado en pacientes con un recuento bajo de plaquetas e insuficiencia urinaria. En el estudio de extensión, la trombocitopenia se dio en aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados. No se reportaron casos de trombocitopenia de grado 4 o de glomerulonefritis aguda.

En la actualidad, existen otros tratamientos prometedores que se encuentran en desarrollo. Eplontersén es un oligonucleótido antisentido, al igual que inotersén, que requiere una administración SC mensual. En un análisis intermedio del estudio en fase III (NEURO-TTRransform) eplontersén, alcanzó un cambio estadísticamente significativo y clínicamente significativo desde el inicio para su criterio de valoración co-primario de cambio porcentual en la concentración TTR sérica, reduciendo su producción; y también alcanzó su criterio de valoración co-primario de cambio desde el inicio en el índice mNIS+7, frente al grupo de placebo externo del ensayo NEURO-TTR (inotersén) (58). Se demostró el beneficio en variables secundarias, y se ha demostrado su tolerabilidad, sin haberse observado EA de especial relevancia.

Otro medicamento en estudio en el tratamiento de la ATTRh con PN (59,60,61) con resultados en fases clínicas es el estabilizador del tetrámero, tolcapone (62) y otros estabilizadores de TTR en desarrollo (como las moléculas ag10 o mds84). En el futuro, es posible que se autoricen otras estrategias, como las que reducen el depósito amiloide a través de la combinación de doxiciclina con ácido taurodeoxicólico, o los anticuerpos dirigidos frente a TTR en la ATTRh con CM. Además, nuevas estrategias de terapia génica de edición (63) se encuentran en desarrollo.

No existen datos de comparaciones directas en términos de eficacia, entre vutrisirán en ATTRh con PN frente a alguno de los medicamentos que forman parte del arsenal terapéutico, principalmente tafamidis, patisirán, e inotersén. En lo que se refiere a las comparaciones indirectas resultan complicadas, debido a las diferencias observadas con respecto al diseño de los estudios, diferencias en las escalas utilizadas para medir los efectos neurológicos, y las diferencias en las poblaciones incluidas y la duración del tratamiento. Con tafamidis, se utilizó el índice NIS-LL (como co-variable primaria junto calidad de vida, y que solo evalúa el efecto neuropático en las extremidades inferiores), con patisirán y vutrisirán, mNIS+7 (una variación de NIS que incluye la conducción nerviosa y la evaluación de la función sensorial y motora), y con inotersén mNIS+7ionis (como co-variable primaria junto con calidad de vida) (64). Las variables mNIS+7 y mNIS+7ionis se diferencian en su evaluación de la función autonómica, y puntuación que dan a la conducción nerviosa (29). Todos los pacientes tratados con tafamidis presentaban la mutación V30M, y estaban en el estadio 1 de la enfermedad. La población de patisirán era más similar a inotersén y vutrisirán, el 43 % presentaba la mutación V30M, y el 46 % de la población se encontraba en estadio 1, y el 53 % en estadio 2. No obstante, los pacientes con inotersén y vutrisirán eran

pacientes con una enfermedad menos avanzada. De los pacientes tratados con inotersén, el 52,3 % presentaba la mutación V30M y el 65,7 % de los pacientes estaban en estadio 1 de la enfermedad y el 33,9 % en estadio 2. Con vutrisirán, el 49 % de los pacientes presentaba la mutación V30M, y el 69 % estaba en estadio 1 y 31 % en estadio 2. Con patisirán, inotersén y vutrisirán, los pacientes incluidos habían recibido previamente tafamidis o diflunisal (53 %, 58 % y 61 %, en cada grupo respectivamente), frente al 0 % en el grupo de tafamidis, por lo que los pacientes tratados con estos medicamentos en los que exista evolución de la enfermedad podrían obtener beneficio del tratamiento con patisirán, inotersén o vutrisirán. La duración del tratamiento en el estudio principal con tafamidis, patisirán y vutrisirán fue de 18 meses, y con inotersén fue de 15 meses.

Una comparación indirecta (65) (por dos métodos diferentes, Butcher y ajustada por características basales (MAIC, por sus siglas en inglés *Matching-Adjusted Indirect Comparison*)), de los resultados publicados del estudio NEURO-TTR de inotersén frente a los resultados del estudio APOLLO con patisirán homogeneizando el tiempo hasta el tratamiento a 15 meses, demostró que patisirán presentaba unos efectos superiores y significativos en los índices mNIS+7, Norfolk QoL-DN e IMC. En el caso de patisirán frente a tafamidis, un análisis de sensibilidad (para ajustar las diferencias entre las poblaciones de los dos ensayos) de comparaciones indirectas no ajustadas apuntaba a una mayor eficacia de tafamidis en los índices NIS-LL y de calidad de vida Norfolk QoL-DN a los 18 meses de tratamiento, si bien la validez de esta comparación es muy limitada (66). Existe otro estudio, cuyo objetivo era evaluar las diferencias entre los diferentes tratamientos disponibles para ATTRh, tafamidis (Fx-005), patisirán (APOLLO) e inotersén (NEURO-TTR) a través de un meta-análisis en red. En este estudio se pone en manifiesto la heterogeneidad de los distintos ensayos, subrayando la importancia de realizar consideraciones e interpretaciones cautelosas de los resultados, y se insta a analizar la comparación indirecta previa entre patisirán e inotersén (66), también con cautela debido al tamaño limitado de los datos comparados. Así, la calidad de vida (medida por el cambio medio en el índice Norfolk QoL-DN) y los EA fueron reportados de manera similar (aunque se informó de más EA graves en el grupo de patisirán, y las interrupciones debidas a EA también fueron mayores en este grupo de tratamiento), pero las variables que medían el grado de neuropatía no se evaluaron de manera consistente entre los diferentes EC, por lo que finalmente el meta-análisis no pudo realizarse.

Vutrisirán y patisirán han demostrado su efecto en todas las variables secundarias, notablemente en la escala Norfolk-QoL-DN, en la prueba de marcha de 10 metros, en el IMCm y en la escala R-ODS (en ambos casos). Patisirán, además ha mostrado efecto en las escalas NIS-debilidad (que mide la fuerza motora), y COMPASS-31 (por sus siglas en inglés, *Composite Autonomic Symptom Score*: puntuación compuesta de síntomas neurovegetativos). Los resultados con inotersén no fueron concluyentes para IMCm, (pero sí en el resto de las variables Norfolk-QoL-DN (medida como co-variable), y las secundarias, entre las que se encuentran GLS, SF-36 y componentes individuales de escala NIS y puntuación modificada mNIS+7. Con tafamidis, la escala Norfolk-QoL -DN era una variable co-primaria que resultó significativa en el análisis de eficacia evaluable. Otras variables secundarias que resultaron significativas fueron NIS-LL, función nerviosa en fibras finas, IMCm, y estabilización de los niveles de TTR.

No existen tampoco, comparaciones directas o indirectas con respecto a la seguridad para ninguno de los medicamentos disponibles. En el EC HELIOS-A, la incidencia de EA graves, y los casos de interrupción a tratamiento y muertes, fueron mayores en el grupo de patisirán frente al de vutrisirán. Con tafamidis, los EA reportados han sido manejables, entre los que se encuentran diarrea, infecciones del tracto urinario, dolor en las extremidades y parte superior del abdomen, mialgia e infecciones vaginales. La hepatotoxicidad, toxicidad reproductiva y cambios en la función tiroidea están incluidos en el PGR. Con inotersén, los problemas de seguridad más importantes son la trombocitopenia, riesgo de sangrado y la glomerulonefritis, mientras que con patisirán los EA más importantes son las reacciones infusionales y las alteraciones oculares. Con vutrisirán los EA más frecuentes fueron dolor en las extremidades, artralgia, disnea, reacciones en el sitio de inyección y aumento de los valores sanguíneos de FA. Con patisirán, inotersén y vutrisirán se recomienda la suplementación necesaria con vitamina A.

Para finalizar, cabe mencionar que, una revisión sistemática de la *Cochrane Library* (67) de los tratamientos farmacológicos disponibles en la ATTRh con PN pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios aleatorizados abiertos a largo plazo, para evaluar la eficacia y seguridad de cada intervención, ya que como la ATTRh es una enfermedad rara, es posible que realizar estudios comparativos directos para demostrar la superioridad de un medicamento frente a otro pueda estar limitado por el tamaño muestral y los costes asociados. Además, se reconoce la limitación de implementar el enmascaramiento en lo que se refiere a diferencias en la administración, ya que patisirán se administra mediante infusión IV una vez cada tres semanas, y vutrisirán se administra mediante inyección SC una vez cada tres meses. Sin embargo, el diseño abierto con un brazo histórico utilizado en HELIOS-A adolece de muchas limitaciones, y hace que el estudio presente resultados menos concluyentes con una mayor incertidumbre que otro tipo de diseños.

Una de las potenciales ventajas de vutrisirán frente a patisirán podría ser que al ser un siARN conjugado con N-acetilgalactosamina, la galactosa se une al receptor de la asialoglicoproteína de los hepatocitos, dando lugar a una endocitosis específica mediada por clatrina. Teóricamente, así se pueden alcanzar concentraciones hepáticas similares del principio activo reduciendo la dosis. Además, permite la administración SC, que no solo supone una administración más fácil y cómoda para el paciente, sino que, a nivel farmacodinámico, se produce una liberación más constante, se disminuye la filtración renal y no requiere medicación previa para reducir las reacciones de infusión. La administración de vutrisirán se realiza una vez cada 3 meses (4 veces al año) en comparación con la administración IV de patisirán cada 3 semanas o la administración SC semanal de inotersén. Tafamidis se administra por vía oral. El tratamiento con vutrisirán permite que potencialmente se disminuya el número de visitas al hospital, lo cual debería de considerarse un valor añadido en los pacientes con ATTRh, que normalmente son pacientes mayores y más vulnerables. Además, la mayoría de los pacientes tratados con patisirán requieren pre-medicación previa a la infusión IV, lo cual conlleva no solo una administración de más tiempo y preparación, sino también supone potenciales reacciones post-infusionales. No obstante, un tratamiento que puede administrarse en casa, como es el caso de tafamidis, de inotersén, o incluso de patisirán, disminuye también la carga de la enfermedad en el paciente y las visitas al hospital, aún y cuando estos pacientes requieren una formación previa para poder gestionar las auto-administraciones de forma adecuada (en el caso de inotersén), o una atención especializada por una enfermera (en el caso de patisirán).

El beneficio de vutrisirán ha sido demostrado a través de los datos procedentes del EC HELIOS-A y del brazo externo del EC APOLLO, con unas poblaciones con características basales similares en algunos aspectos, pero no en todos. La variable primaria principal, así como las secundarias han resultado estadísticamente significativas.

En pacientes con ATTRh con PN en estadio 1 y 2 se dispone de patisirán, inotersén y vutrisirán, y en el caso de enfermedad en estadio 1 se dispone adicionalmente de tafamidis. Al no haber comparaciones directas frente a otros medicamentos ni de eficacia ni de seguridad, el lugar terapéutico que ocupa vutrisirán en la práctica clínica deberá ser convenientemente evaluado en estudios de comparación directos o a través de estudios post-comercialización. Vutrisirán frente a inotersén presenta un perfil de seguridad más favorable. Una de las ventajas de vutrisirán frente a otras alternativas (como patisirán e inotersén) es la conveniencia en la posología y vía de administración y que no requiere pre-medicación. Así con todo, vutrisirán, inotersén y patisirán presentan distinto perfil de EA, y diferente vía y/o pauta de administración.

Conclusión

Vutrisirán está autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

La eficacia del tratamiento con vutrisirán se ha valorado a través del EC HELIOS-A en comparación con el grupo de placebo externo del EC APOLLO. Ambas poblaciones presentaban características basales comparables, aunque con diferencias en determinados aspectos clínicamente relevantes. El tratamiento con vutrisirán demostró mejoras estadísticamente significativas ($p \leq 0,0001$) en todos los criterios de valoración evaluados, tanto en la variable principal

como en las secundarias, desde el inicio hasta los 9 y 18 meses, en comparación con el grupo de placebo externo. Esto podría ser relevante a nivel clínico de confirmarse en nuevos estudios, ya que los resultados secundarios de vutrisirán corresponden a muchas de las distintas manifestaciones de la enfermedad, no sólo a la neuropatía evaluada a través del índice mNIS+. Por otro lado, presenta cierta relevancia el hecho de que la eficacia de vutrisirán se haya demostrado desde el mes 9 en la variable principal, ya que la ATTRh es una enfermedad que progresa rápidamente a estadios avanzados. La prueba formal de no inferioridad del grupo de vutrisirán frente al grupo de control de patisirán dentro del estudio, con respecto a la reducción de TTR, proporciona información adicional, sobre la no inferioridad de vutrisirán frente a patisirán, sin embargo, se trata de una variable farmacodinámica, y lo deseable hubiera sido una comparación formal directa en variables clínicas más allá de variables subrogadas. Los efectos de vutrisirán sobre la cardiomiopatía deberán de ser caracterizados en estudios apropiadamente diseñados con ese fin.

El estudio se asocia a ciertas limitaciones como la naturaleza abierta del estudio HELIOS-A, las diferencias en las características basales entre ambos estudios y brazos de tratamiento, la incertidumbre en el umbral clínicamente relevante de la escala mNIS+7 y la necesidad de más datos a largo plazo.

El perfil de seguridad de vutrisirán se considera aceptable ya que los EA notificados con mayor frecuencia fueron artralgia, disnea, dolor en las extremidades, reacciones en el sitio de inyección, alteraciones de los niveles de FA, posibilidad de trastornos oftalmológicos debidos al déficit en vitamina A, y síncope cardiaco. Se recomienda el aporte complementario diario de vitamina A.

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

Por el momento, debido a la calidad de evidencia del estudio pivotal de vutrisirán y hasta que exista información disponible de eficacia a largo plazo y datos directamente comparados con otras alternativas terapéuticas, vutrisirán no puede posicionarse en términos de eficacia frente al resto de sus alternativas terapéuticas. El perfil de seguridad de vutrisirán se considera relativamente similar al notificado con patisirán, medicamento con el mismo mecanismo de acción.

Vutrisirán presenta como ventaja la conveniencia de administración subcutánea, la menor frecuencia de administración, y el hecho de que no se necesita premedicación previa, aspectos relevantes que podrían afectar a la calidad de vida de los pacientes.

Los medicamentos que actúan a nivel del ARNm han demostrado eficacia tanto en pacientes previamente tratados como no tratados con tafamidis o diflunisal, y se desconoce si su uso como primera línea condiciona la posibilidad clínica y biológica de emplear tratamientos posteriores que estabilicen la proteína TTR recién producida en caso de progresión. En el caso de utilizarse en pacientes que ya han estado previamente en tratamiento con patisirán y han progresado, no existe información sobre el uso secuencial de fármacos siRNA para pacientes con ATTRh.

La necesidad de continuidad del tratamiento deberá valorarse en caso de progresión de la enfermedad, definida como el cumplimiento de al menos dos de los siguientes criterios: a) Empeoramiento clínico; b) Cambio de estadio PAF I a II o de II a III; c) Electroneurografía: caída de al menos un 50 % de la amplitud del potencial evocado motor (CMAP, por sus siglas en inglés, *Compound Muscle Action Potential*) y/o del potencial nervioso sensitivo (SNAP, *Sensory Nerve Action Potential*) en 12 meses; d) Progresión del índice NIS ≥ 10 puntos, confirmado en dos evaluaciones separadas, en un período de 6 meses.

NOTA: Este informe supone una actualización de los datos disponibles. En el momento de elaboración del mismo, ningún tratamiento se encuentra autorizado para pacientes con ATTRh con PN en estadio 3.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade (ABEA), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española de Amiloidosis (AMILO), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Tafamidis (19)	Patisirán (23)	Inotersén (22)	Vutrisirán (24)
Presentación	Cápsulas blandas de 20 mg (ATTR PN)/61 mg (ATTR-CM).	Concentrado de 2mg/ml para solución para perfusión.	Solución inyectable en jeringa precargada con 284 mg.	Solución inyectable en jeringa precargada con 25 mg/ 0,5 ml.
Posología	<p>La dosis recomendada de tafamidis meglumina es una cápsula por vía oral una vez al día.</p> <p>Cada cápsula blanda contiene 20 mg de tafamidis meglumina micronizado, equivalente a 12,2 mg de tafamidis. Las cápsulas de 61 mg, equivalen a 80 mg de tafamidis meglumina.</p> <p>No es necesaria la suplementación con vitamina A desde el inicio del tratamiento.</p> <p>Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica la cápsula intacta, se debe administrar una dosis adicional siempre que sea posible. Si no se identifica la cápsula, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanuda la administración de al día siguiente.</p> <p>Las cápsulas blandas deben tragarse enteras y sin aplastar ni cortar. Se puede tomar con o sin alimentos.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada.</p>	<p>La dosis recomendada es de 300 microgramos por kg de peso real corporal administrados mediante perfusión IV una vez cada 3 semanas. En los pacientes que pesen ≥ 100 kg, la dosis máxima recomendada es de 30 mg.</p> <p>Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 2500 UI de vitamina A al día.</p> <p>Todos los pacientes deben recibir premedicación antes de la administración de patisirán para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).</p> <p>Si se omite una dosis, se debe administrar patisirán lo antes posible. Si patisirán se administra en los 3 días posteriores a la dosis omitida, la administración deberá continuar según la pauta original del paciente. Si patisirán se administra más de 3 días después de la dosis omitida, después la administración deberá continuar cada 3 semanas.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática leve y renal leve o moderada.</p>	<p>La dosis recomendada es 284 mg de inotersén en inyección por vía SC una vez por semana. Para una administración regular, se debe indicar a los pacientes que recibirán la inyección el mismo día de cada semana.</p> <p>Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 3000 UI de vitamina A al día.</p> <p>El intervalo de administración se debe ajustar en función de los valores de laboratorio de las mismas.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada.</p> <p>En todos los pacientes, antes del tratamiento con inotersén se debe medir el recuento de plaquetas, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) y las enzimas hepáticas. Si se confirma glomerulonefritis aguda, se debe contemplar la interrupción del tratamiento permanente.</p>	<p>La dosis recomendada es de 25 mg en inyección por vía SC una vez cada 3 meses.</p> <p>Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 2500-3000 UI de vitamina A al día.</p> <p>La decisión de continuar el tratamiento en los pacientes que progresen a estadio 3 de PN se debe de tomar por el clínico en base al balance beneficio-riesgo del tratamiento.</p> <p>Si se omite una dosis, se debe administrar vutrisirán lo antes posible, y debe reanudarse la administración desde la última dosis.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada.</p>

	<p>En pacientes con amiloidosis por ATTR-CM, se debe iniciar el tratamiento con tafamidis lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA, 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. Hay datos clínicos limitados en pacientes con clase IV de la NYHA.</p>			
<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>- Tratamiento de la amiloidosis por TTR en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.</p> <p>- Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía.</p>	<p>Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.</p>	<p>Tratamiento de polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por TTR.</p>	<p>Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Los EA más frecuentes en su indicación para amiloidosis por ATTR-PN fueron infecciones e infestaciones del tracto urinario y vaginales. Además, se reportaron diarrea y dolor abdominal alto.</p> <p>Los EA más frecuentes en su indicación para amiloidosis por ATTR-CM fueron: flatulencia, función hepática incrementada Pero no se ha podido establecer una relación causal.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron: edema periférico, RRP, bronquitis, sinusitis, rinitis, vértigo, disnea, dispepsia, eritema, artralgia, espasmos musculares. En los ensayos clínicos, los síntomas más frecuentes (notificados en ≥ 2 % de los pacientes) de RRP fueron rubor, dolor de espalda, náuseas, dolor abdominal, disnea y cefalea. Los RRP también pueden incluir hipotensión y síncope.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron acontecimientos relacionados con reacciones en la zona de inyección (50,9 %), e incluyen dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia la zona de inyección. Otros EA notificadas de forma más frecuente con inotersén fueron náuseas, cefalea, pirexia, edema periférico, escalofríos, vómitos, anemia, trombocitopenia, y recuento de plaquetas disminuido.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron: dolor en las extremidades, artralgia, disnea, reacciones en la zona de inyección y aumento de los valores sanguíneos de FA.</p> <p>El 3,3 % de los pacientes tratados fueron positivos para anticuerpos antifármaco tras el tratamiento. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, eficacia clínica o perfil de seguridad.</p>



		El 3,6 % de los pacientes tratados fueron positivos para anticuerpos antifármaco tras el tratamiento. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, eficacia clínica o perfil de seguridad.	El 30,4 % de los pacientes tratados con inotersén fueron positivos para anticuerpos antifármaco. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas ni la eficacia del inotersén en presencia de anticuerpos antifármaco, pero los pacientes con anticuerpos antifármaco tuvieron más reacciones en la zona de inyección.	
Utilización de recursos		Vía IV por un profesional de salud.		Vía SC por un profesional de salud.
Conveniencia	<p>Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de tafamidis en la población pediátrica no es relevante.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia. No hay datos disponibles sobre el uso de tafamidis meglumina después del trasplante hepático; por lo tanto, el tratamiento con tafamidis meglumina debe suspenderse en pacientes receptores de trasplante hepático.</p> <p>Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa). El contenido en sorbitol en medicamentos por vía</p>	<p>No hay datos disponibles del uso de patisirán en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ni en la población pediátrica.</p> <p>El trasplante hepático no supone una contraindicación para el tratamiento con patisirán.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.</p> <p>Se espera que patisirán reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales. Se deben corregir los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo del límite inferior normal, y cualquier síntoma ocular o signo de deficiencia de vitamina A se debe resolver antes de iniciar la administración de patisirán.</p>	<p>No se debe utilizar inotersén en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo (a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con inotersén) o durante la lactancia.</p> <p>No hay datos disponibles sobre el uso de inotersén después del trasplante hepático; por lo tanto, el tratamiento debe suspenderse en pacientes receptores de trasplante hepático.</p> <p>Se han notificado casos de rechazo del trasplante hepático en pacientes tratados con inotersén. Se deberá vigilar a los pacientes con un trasplante hepático anterior para detectar signos y síntomas de rechazo del trasplante durante el tratamiento con inotersén. En estos pacientes deberán hacerse pruebas mensuales de función</p>	<p>No hay datos disponibles del uso de vutrisirán en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ni en la población pediátrica.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.</p>



	<p>oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante.</p>		<p>hepática. Se deberá considerar la suspensión de la administración de inotersén en los pacientes que presenten rechazo al trasplante hepático durante el tratamiento.</p> <p>Se espera que inotersén reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales. Se deben corregir los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo del límite inferior normal, y cualquier síntoma ocular o signo de deficiencia de vitamina A se debe resolver antes de iniciar la administración de inotersén. Los niveles de vitamina A deben estar monitorizados en caso de embarazo.</p> <p>Se deben medir las enzimas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento con inotersén, y a posteriori, de manera anual o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado, a fin de detectar casos de insuficiencia hepática.</p>	
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Vía oral.</p> <p>Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH).</p>	<p>Se podrá considerar la perfusión de patisirán en el domicilio de aquellos pacientes que hayan tolerado de forma adecuada al menos 3 perfusiones en la clínica. La decisión de que el paciente reciba las perfusiones en su domicilio se debe tomar tras una evaluación y recomendación del médico responsable del tratamiento. Las perfusiones en el domicilio debe realizarlas un profesional sanitario.</p>	<p>La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Se debe enseñar a los pacientes y/o cuidadores la administración por vía SC.</p>	<p>Administración cada 3 meses.</p>



Tabla 2. Características basales de los pacientes al inicio de los tratamientos de los EC HELIOS-A y APOLLO.

Características basales	APOLLO Placebo (N = 77)	HELIOS-A Vutrisirán (N = 122)	Características basales	APOLLO Placebo (N = 77)	HELIOS-A Vutrisirán (N = 122)
Edad (años) al inicio de los síntomas, n (%)			Índice PND, media (DE)		
< 50	20 (26,0)	48 (39,3)	I	20 (26,0)	44 (36,1)
≥ 50	57 (74,0)	74 (60,7)	II	23 (29,9)	50 (41,0)
Genotipo, n (%)			III A	22 (28,6)	16 (13,1)
V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	III B	11 (14,3)	12 (9,8)
Non-V30M	37 (48,1)	68 (55,7)	IV	1 (1,3)	0
Índice NIS, n (%)			Clasificación NYHA, n (%)		
< 50	35 (45,5)	78 (63,9)	Sin fallo cardíaco ^a	-	68 (55,7)
≥ 50 to <100	33 (42,9)	39 (32,0)	I	40 (51,9)	11 (9,0)
≥ 100	9 (11,7)	5 (4,1)	II	36 (46,8)	43 (35,2)
Índice KPS, n (%)			III- IV	0	0
60	22 (28,6)	17 (13,9)	Niveles de pro-Péptido natriurético, n (%)		
70-80	45 (58,4)	73 (59,8)	≤ 3000 ng/L	≤ 3000 ng/L	≤ 3000 ng/L
90-100	10 (13,0)	32 (26,2)	> 3000 ng/L	> 3000 ng/L	> 3000 ng/L

	Subpoblación cardiaca, n (%) ^b		
	Sí	Sí	Sí
	No	No	No

Abreviaturas: NIS = Índice de Neuropatía, por sus siglas en inglés, Neuropathy impairment Score; KPS = estado de rendimiento, por sus siglas en inglés Karnofsky Performance Status; PND = Índice de discapacidad polineuropática, por sus siglas en inglés, Polyneuropathy Disability); NYHA = New York Heart Association; DE = Desviación Estándar; V30M = Mutación, cambio de la valina por la metionina en la posición 30.

Los valores proporcionados en esta tabla, corresponden a la población de seguridad, excepto para el índice PNS, que corresponde a la población mITT.

a En APOLLO, la clase NYHA se calificó de I a IV y la opción "sin insuficiencia cardiaca" no era una opción; así, en este estudio, los pacientes clasificados como clase I de la NYHA incluyeron tanto aquellos sin insuficiencia cardiaca como aquellos con insuficiencia cardiaca que no tenían sintomatología durante la actividad física ordinaria.

b Pacientes que tenían evidencia preexistente de compromiso amiloide cardiaco, definido como pacientes con un grosor de la pared del ventrículo izquierdo basal $\geq 1,3$ cm y sin enfermedad de la válvula aórtica o hipertensión en el historial médico.

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia en el estudio con vutrisirán (HELIOS-A) en comparación con los resultados del grupo placebo externo (APOLLO).

Variables a	Media al estado basal (DE)		Cambio medio dese el estado basal ajustado por mínimos cuadrados (EEM)		Amvuttra-Placebo Diferencia media de tratamientos ajustada por mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor de p
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
Mes 9						
Variable secundarias						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17 (-21,8; -12,2)	$\leq 0,0001$
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	$\leq 0,0001$
Prueba de marcha de 10 metros (m/sec) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	$\leq 0,0001$

Mes 18						
Variable principal						
mNIS+7^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,6 (-34,0; -23,1)	≤ 0,0001
Variables secundarias						
Norfolk QoL-DN^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1; -14,9)	≤ 0,0001
Prueba de marcha de 10 metros (m/sec)^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	≤ 0,0001
IMCm^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	≤ 0,0001
R-ODS^d	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	≤ 0,0001

Abreviaturas: DS, Desviación Estándar; EEM, Error Estándar de la Media; IC, Intervalo de Confianza; mNIS: índice modificado de neuropatía, modified Neuropathy Impairment Score; QoL-DN, índice de calidad de vida de la neuropatía diabética, Quality of Life- Diabetic Neuropathy; IMCm, Índice de Masa Corporal modificado; R-ODS, escala global de incapacidad, Rasch-built Overall Disability Scale; TTR, Transtretina.

a En el mes 9, los datos fueron analizados utilizando un método de covarianza (ANCOVA) con imputación múltiple; y en el mes 18, los datos se analizaron con el modelo de efectos fijos para medidas repetidas (MMRM). El análisis de las variables se hizo en serie, y la prueba de hipótesis se consideraba estadísticamente significativa de forma gradual.

b Grupo placebo externo, datos procedentes del estudio controlado aleatorizado APOLLO.

c Un valor más bajo es indicativo de menor discapacidad, afectación o síntomas.

d Un valor más elevado es indicativo de menor discapacidad, afectación.

e IMCm: IMC (Kg/m²) multiplicada por la albumina sérica (g/L); un valor más elevado es indicativo de mejor estado nutricional.

Referencias

1. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013. 39(2):323-45.
2. Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci.* 2009. 284(1-2):149-54.
3. Araki S, Yi S. Pathology of familial amyloidotic polyneuropathy with TTR met 30 in Kumamoto, Japan. *Neuropathology.* 2000. Suppl:S47-51.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Waddington M, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8, 3.
5. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, Azevedo FR, Sayegh RSR, Pedrosa RC, Cruz MW. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022. 80(3): 262-269.
6. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015. 66(21): 2451-2466.
7. Coelho T, Ericzon BG, Falk R, Grogan D, Ikeda S, Maurer M, et al. A Guide to Transthyretin Amyloidosis. 2016. Editado por Merrill Benson y Mathew Maurer.
8. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J.* 2012. 33(9):1120-7.
9. Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: a study of 52 north american-born patients examined during a 30-year period. *Mayo Clin Proc.* 1992. 67(5):P428-40.
10. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes J, Resende A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner G., Costa P., de Freitas A. *Amyloid and Amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica. 1980. 88-98.
11. Orphan Maintenance Assessment Report: Onpattro (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA).
12. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020. 117(10):159-166.
13. Descripción de la enfermedad dada por Orphanet <https://www.orpha.net>
14. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology.* 2004. 17 (5): 615-620.
15. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2013. 47(2):157-62.
16. Stangou AJ, Heaton ND, et Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med.* 2005, 352: 2356-10.
17. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, et al: Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?. *Amyloid.* 2006. 13: 143-153.
18. Echaniz-Laguna A, Cauquil C, Labeyrie C, Adams D. Treating hereditary transthyretin amyloidosis: Present & future challenges. *Rev Neurol (Paris).* 2022. S0035-3787(22)00742-1.
19. Ficha técnica tafamidis (Vyndaqel ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_es.pdf
20. European Public Assessment Report (EPAR). Variation Assessment report. Vyndaqel. International non-proprietary name: tafamidis. Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf
21. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013. 310(24):2658-2667.
22. Ficha técnica inotersen (Tegsedi ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf
23. Ficha técnica patisirán (Onpattro ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf

24. Ficha técnica vutrisirán (Amvuttra®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_es.pdf
25. EPAR Amvuttra. International non-proprietary name: vutrisirán. Procedure No. EMEA/H/C/005852/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Public Summary of Opinion of orphan designation. Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide targeted against transthyretin mRNA, with six phosphorothioate linkages in the backbone, and nine 2'-fluoro and thirty-five 2'-O-methyl nucleoside residues in the sequence, which is covalently linked via a phosphodiester group to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR amyloidosis). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2026-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-double-stranded-sirna-oligonucleotide_en.pdf
27. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022. 23:1-9.
28. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. HELIOS-A: Results from the Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. *Neurology*. 2022. 98 (18 Supplement) 2974.
29. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, Gollob J, Coelho T. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017.17(1):181.
30. Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ. Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. *J Clin Pharmacol*. 2020. 60(1):37-49.
31. Quan D, Obici L, Berk JL, Ando Y, Aldinc E, White MT, Adams D. Impact of baseline polyneuropathy severity on patisiran treatment outcomes in the APOLLO trial. *Amyloid*. 2022: 1-10.
32. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, et An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. 20, 2982.
33. EPAR Onpattro. International non-proprietary name: patisiran. Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000.
34. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006. 54(5):743-9.
35. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, et Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2021. 16: 411, 1-17.
36. Información disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868>
37. Información disponible en: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5953/>; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vutrisiran-D-877.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6335/2023-04-06_Addendum-IQWiG_Vutrisiran_D-877.pdf
38. Información disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402366/fr/amvuttra-vutrisiran-amylose-hereditaire-a-transthyretine#ancreDocAss
39. Información disponible en: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2022/04/29/brief-zorginstituut-sluiskandidaten-tweede-helft-2022>
40. Patisiran for treatin hereditary transthyretin amiloidosis. Highly specialised tehcnologies guidance. NICE. 14 August 2019. www.nice.org.uk/guidance/hst10
41. Judge DP, Kristen AV, Grogan M, Maurer MS, Falk RH, Hanna M, et al. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020. 34(3):357-370.
42. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015. 99(9): 1847-54.
43. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of long-term survival after liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015. 66(19): 2154-2156.
44. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012. 79(8): 785-92.



45. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017. 24(3): 194-204.
46. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D; French Network for FAP (CORNAMYL). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013. 20 (12): 1539-45.
47. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, Schwartz JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. *Clin Med Insights Cardiol*. 2017. 11:1179546817730322.
48. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018. 379 (11): 1007-1016.
49. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta696/chapter/1-Recommendations>
50. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis (Vyndaqel®) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes adultos (ATTR-CM). Fecha de publicación: 24/02//2022. AEMPS.
51. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013. 310(24): 2658-67.
52. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid*. 2015. 22(2):79-83.
53. Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, Campistol J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. 15(1):179.
54. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2021.20(1):49-59. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021. 20(2):e2.
55. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, Muñoz-Beamud F, Lladó L, Gillmore JD, et al. Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022. 22(6):1646-1657.
56. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018. 379(1):22-31.
57. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Open-Label Extension Investigators. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol*. 2022. 269(12): 6416-6427.
58. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRransform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-L(Rx) (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther*. 2021. 10(1): 375-389.
59. Echaniz-Laguna A, Cauquil C, Labeyrie C, Adams D. Treating hereditary transthyretin amyloidosis: Present & future challenges. *Rev Neurol*. 2022. S0035-3787(22)00742-1.
60. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coelho T, et al. Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem*. 2021.156(6):802-818.
61. Aimo A, Castiglione V, Rapezzi C, Franzini M, Panichella G, Vergaro G, Gillmore J, Fontana M, Passino C, Emdin M. RNA-targeting and gene editing therapies for transthyretin amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2022. 9(10):655-667.
62. Gamez J, Salvadó M, Reig N, Suñé P, Casasnovas C, Rojas-García R, et al. Transthyretin stabilization activity of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone (SOM0226) in hereditary ATTR amyloidosis patients and asymptomatic carriers: proof-of-concept study. *Amyloid*. 2019. 26(2):74-84.
63. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021. 385:493-502.
64. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*. 2019. 405:116424.
65. Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2021. 22(1):121-129.



66. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrback K, Chitnis M, Polydefkis M. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019. 20(4):473-481.
67. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. 4(4):CD012395.