INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-387/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eplontersén (Wainzua ®) indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Eplontersén (Wainzua ®) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
Seguridad 10
Discusión 14
Conclusión 23
Grupo de expertos 25
Anexo 27
Referencias 34

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) (denominada también Amiloidosis por Transtiretina Variante, que se puede encontrar con las siglas ATTRv).

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 disociables 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 cardiaca ([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 cardiacas a lo largo de la enfermedad. La ATTRh con 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 cardiomiopatía 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 cardiaco, debido a disfunción sistólica/diastólica, alteraciones de la conducción y arritmias. La muerte se debe principalmente por malnutrición, caquexia, fallo renal, enfermedad cardiaca 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]).

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

Se trata de una enfermedad ultrarara. La prevalencia global en la Unión Europea (UE) de ATTR estimada, en consonancia con el informe de retirada de la designación de medicamento huérfano de eplontersén ([11]), es de aproximadamente 2 pacientes/10.000 habitantes, aunque existen zonas endémicas con una elevada concentración de casos, como el norte de Suecia y Portugal (y también en Japón a nivel mundial) ([12]). En España, las zonas de mayor prevalencia son las Islas Baleares y Huelva ([13]). Según el informe previamente mencionado, de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano, en el caso de la ATTRh-PN se ha estimado una prevalencia en Europa de 0,12 casos/10.000 habitantes, basado en un estudio epidemiológico publicado el año 2018 ([14]). En el caso de la ATTRh-CM, la prevalencia estimada procede de dos estudios epidemiológicos ([15, 16]), siendo la prevalencia propuesta de 0,39 casos/ 10.000 habitantes.

Para el diagnóstico ([17]), 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 ([18]). La utilización de electrocardiomiografía, ecocardiograma, y la gammagrafía con trazadores óseos, biomarcadores (péptido natriurético cerebral y troponina I o T) y la resonancia magnética cardiaca; así como la identificación de una hipertrofia ventricular inexplicable u otros hallazgos, suelen aportar toda la información necesaria para el diagnóstico de la variante cardiaca o de la afectación cardiaca ([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 ([19]), 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 ([20]). 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 cardiaco ([21, 22]). Con todo ello, el tratamiento sintomático farmacológico (Ver Tabla 1 del Anexo con las opciones 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 ([23]). Entre los tratamientos farmacológicos se encuentran:

1. Tratamiento estabilizador del tetrámero: tafamidis (Vyndaqel ®) 20 mg está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica ([24]), y tafamidis 61 mg en pacientes adultos para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM. Se dispone también de acoramidis (Beyonttra ®), para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante en pacientes adultos con CM ([25]). También se ha utilizado el tratamiento fuera de Ficha Técnica (FT) con diflunisal, en pacientes refractarios o no tolerantes al tratamiento con tafamidis ([26]).
2. Tratamiento inhibidor del ARNm de transtiretina y síntesis de proteínas: se dispone de patisirán (Onpattro ®) ([27]) (ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario, siRNA, por sus siglas en inglés, *small interference RNA)*, por vía intravenosa (IV); vutrisirán (Amvuttra ®) ([28]) (un siRNA conjugado con nucléosidos 2'-fluoro y 2'-O-metilo), por vía subtutánea (SC); y de inotersén (Tegsedi ®) ([29]) (oligonucleótido antisentido, ASO, por sus siglas en inglés, *Antisense Oligonucleotide)*, cuya vía de administración es la SC. Los tres están indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con PN en estadios 1 o 2.

Eplontersén ([30]), el medicamento objeto de evaluación, es otro ASO de administración SC, indicado para el tratamiento de la ATTRh-PN en pacientes adultos con PN en estadio 1 o estadio 2. Así, inotersén, patisirán y vutrisirán se consideran comparadores con indicación compartida con eplontersén. Tafamidis es solo un comparador para los pacientes con PN en estadio 1 (Ver Tabla 1 del Anexo). El resto de los tratamientos están autorizados en pacientes con ATTRh-CM, y por lo tanto no se consideran comparadores del medicamento objeto de evaluación.

Eplontersén (Wainzua ®)

Eplontersén (Wainzua ®) está indicado para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con PN en estadio 1 o estadio 2 ([30, 31]).

La dosis recomendada de eplontersén es de 45 mg administrados mensualmente por vía SC. Se recomienda un suplemento de vitamina A de aproximadamente 2.500 UI a 3.000 UI de vitamina A al día, como máximo en los pacientes en tratamiento con eplontersén. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de la primera aparición de síntomas. La decisión de seguir tratando a aquellos pacientes cuya enfermedad evolucione a PN en estadio 3 quedará a discreción del médico, basándose en la evaluación global del beneficio/riesgo. Si se omite una dosis de eplontersén, se debe administrar la siguiente dosis lo antes posible. La administración se debe reanudar a intervalos mensuales a partir de la fecha de la última dosis; no se debe administrar una dosis doble. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y tampoco en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 45 a < 90 ml/min/1,73 m^2) ni insuficiencia hepática leve. Eplontersén no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2 o enfermedad renal terminal y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial. Eplontersén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial, tampoco se ha estudiado en pacientes sometidos a trasplante de hígado, así como en niños y adolescentes.

Eplontersén reducirá los niveles plasmáticos de vitamina A, que es crucial para el desarrollo fetal normal. Se desconoce si la administración de suplementos de vitamina A será suficiente para reducir el riesgo para el feto. Por este motivo, se debe descartar la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Si una mujer tiene la intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con eplontersén y la suplementación con vitamina A, y se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A y que estos hayan vuelto a la normalidad antes de intentar la concepción. En caso de embarazo, se debe llevar a cabo una estrecha vigilancia del estado del feto y de los niveles de vitamina A, especialmente durante el primer trimestre. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no administrar el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Eplontersén dispone de una autorización estándar desde marzo de 2025 ([32]). Inicialmente fue designado medicamento huérfano en octubre 2023 pero tras la revisión de las condiciones de designación, no se estableció el beneficio significativo frente al resto de métodos existentes y la solicitud fue retirada en noviembre 2024 ([11]).

Farmacología

Eplontersén es un ASO gapmer quimérico modificado con 2'-O-2-metoxietilo conjugado con N-acetilgalactosamina (NAcGal) con una estructura mixta de enlaces internucleotídicos fosforotioato y diéster de fosfato. El hecho de estar conjugado con NAcGal permite la administración dirigida del ASO a los hepatocitos. La unión selectiva de eplontersén al ARN mensajero (ARNm) de TTR en los hepatocitos provoca la degradación del ARNm de la TTR, tanto mutante como wt (normal). Esto evita la síntesis de la proteína TTR en el hígado, lo que da lugar a reducciones significativas en los niveles de proteína TTR de tipo mutado y salvaje secretada por el hígado a la circulación.

Eficacia

Estudio pivotal

Diseño

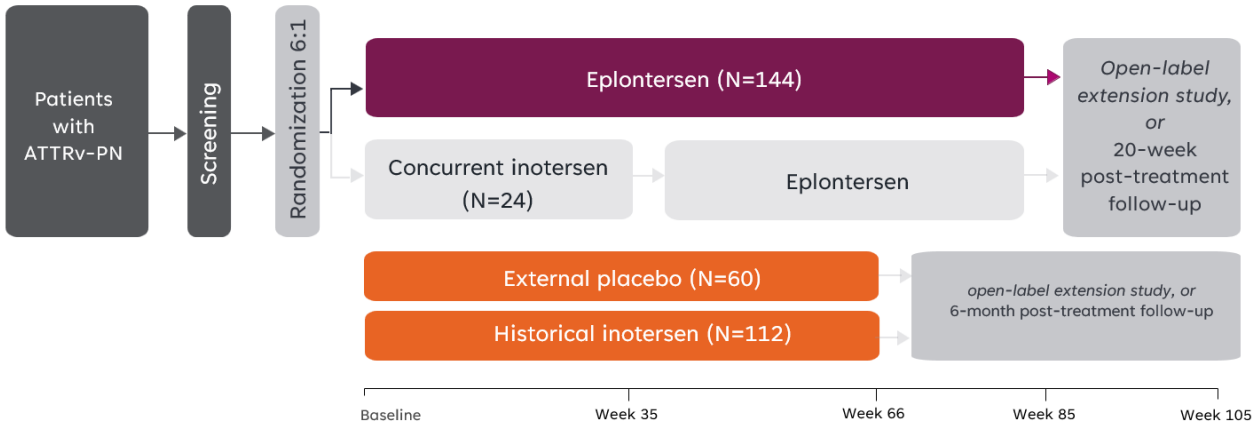
No se han realizado estudios específicos de respuesta a dosis en pacientes. El solicitante evaluó la dosis de 45 mg cada 4 semanas basándose en los resultados del estudio *ION-682884-CS1* en voluntarios sanos, que mostró que la administración de 45, 60 o 90 mg cada 4 semanas produjo reducciones medias en la concentración sérica de TTR para el día 99 (2 semanas después de la última dosis) de 81,3 %, 90,8 % y 93,3 %, respectivamente.

La eficacia y seguridad de eplontersén se han evaluado en un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico (*NEURO-TTRansform, ION-682884-CS3,* de aquí en adelante *CS3* [33]) que incluyó un total de 168 pacientes adultos con ATTRh-PN. Los pacientes que completaron el estudio pivotal podían inscribirse en un estudio a largo plazo (*ION-682884-CS13*), y si no entraban en un período de evaluación de 20 semanas postratamiento por razones de seguridad.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 6:1 para recibir una inyección SC de 45 mg de eplontersén cada 4 semanas (N = 144) o 284 mg de inotersén semanalmente (N = 24) como grupo de referencia. La comparación principal se realizó entre los pacientes que recibieron eplontersén frente a un control externo de pacientes que recibieron inyecciones SC de placebo (estudio *NEURO-TTR*, *ISIS-420915-CS2,* de aquí en adelante *CS2*) ([34]) un EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado de pacientes que recibieron inotersén frente a placebo en pacientes adultos con ATTRh-PN una vez a la semana. La ratio de pacientes que recibieron inotersén frente a placebo fue de 2:1. Ambos estudios emplearon criterios de elegibilidad idénticos. La ratio de eplontersén frente al placebo externo fue 2:1. En el estudio pivotal *NEURO-TTRansform* de eplontersén, el solicitante eligió un diseño abierto con un pequeño grupo de inotersén como comparador activo dentro del *CS3*. Este pequeño grupo concurrente de inotersén fue comparado de manera descriptiva con el grupo histórico de inotersén del estudio pivotal *Neuro TTR/ISIS 420915-CS2* [estudio *CS2*], correspondiente al desarrollo de inotersén, con el fin de garantizar la comparabilidad entre las poblaciones incluidas en los ensayos *CS3* y *CS2*.

El estudio consistió en un período de selección (screening) de hasta 10 semanas y un período de tratamiento de hasta 81 semanas. Los pacientes asignados al grupo de eplontersén fueron tratados con 45 mg de eplontersén por vía SC una vez cada 4 semanas, hasta incluida la semana 81. Los pacientes del grupo de inotersén fueron tratados con 300 mg de inotersén SC una vez por semana hasta incluida la semana 34, y luego cambiaron a 45 mg de eplontersén SC cada cuatro semanas desde la semana 37 hasta la semana 81. Además, todos los pacientes recibieron dosis suplementarias diarias de vitamina A. A continuación, se facilita un esquema del estudio para entender la distribución de los pacientes y cohortes en los estudios.

Figura 1. Diseño del estudio *NEURO-TTRansform, ION-682884-CS3*.



Para ser elegibles para el estudio, los sujetos debían tener entre 18 y 82 años de edad, contar con una mutación confirmada genéticamente en el gen TTR, presentar ATTRh-PN sintomática en estadio 1 o 2, y tener una puntuación de deterioro neuropático (*Neuropathy Impairment Score*, NIS) entre 10 y 130, así como estar en disposición de adherirse a una suplementación con vitamina A según el protocolo. Se excluyeron los pacientes con diabetes mellitus, ya que la neuropatía diabética podría interferir con los resultados de ATTRh-PN. Los pacientes fueron excluidos por presentar anomalías en el historial médico o físico, así como presentar unos niveles de laboratorio que pudieran

incapacitar al paciente a realizar el EC. Tampoco se permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido previamente otro tipo de medicamentos autorizados como inotersén, patisirán, u otros siARN, y si habían recibido otros medicamentos como tafamidis, diflunisal, doxiciclina o ácido tauroursodesoxicólico y no habían interrumpido el tratamiento 2 semanas antes del primer día, tampoco podían participar en el EC. Tampoco se permitió la inclusión de pacientes que estuvieran recibiendo tratamientos en investigación 3 meses antes del periodo de selección de los participantes o sin que hubieran transcurrido 5 semividas de eliminación. Otros criterios de exclusión incluyeron presentar neuropatía autonómica o sensomotora diferente a la debida a amiloidosis, historial de sangrados, diátesis o coagulopatías, afección cardiaca según clasificación NYHA ≥ 3 o estimación de supervivencia inferior a 2 años.

El corte temporal de 65/66 semanas se considera el de mayor relevancia. Se realizó un análisis intermedio en la semana 35 y un análisis final a las 65/66 semanas. En la semana 35, el cambio en la concentración sérica de TTR y la variable compuesta mNIS+7 se consideraron variables co-primarias y la variable de calidad de vida Norfolk QoL-DN, secundaria clave. En las semanas 65/66, las 3 variables co-primarias incluyeron el cambio porcentual desde el momento basal en la concentración sérica de TTR en la semana 65, el cambio desde el momento basal en la puntuación mNIS+7 en la semana 66 y el cambio desde el momento basal en la puntuación total de Norfolk QoL-DN en la semana 66, todos comparando eplontersén con placebo. La mNIS+7 es una evaluación objetiva de la neuropatía y consta de las puntuaciones compuestas NIS y modificada +7. En la versión de la mNIS+7 utilizada en el ensayo, la NIS mide objetivamente los déficits en la función de los nervios craneales, la fuerza muscular, los reflejos y las sensaciones, y la Modificada +7 evalúa la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, las pruebas sensoriales cuantitativas (tacto-presión y calor-dolor) y electrofisiología de nervios periféricos. La versión validada de la puntuación mNIS+7 utilizada en el ensayo tenía un rango de -22,3 a 346,3 puntos, donde las puntuaciones más altas indicaban una mayor gravedad de la enfermedad. La escala Norfolk QoL-DN es una evaluación reportada por el paciente que evalúa la experiencia subjetiva de la neuropatía en los siguientes ámbitos: funcionamiento físico/neuropatía de fibras gruesas, actividades de la vida diaria, síntomas, neuropatía de fibras finas y neuropatía autonómica. La versión de la prueba Norfolk QoL-DN que se utilizó en el ensayo tenía un rango de -4 a 136 puntos, donde las puntuaciones más altas indicaban un mayor deterioro. Otras variables secundarias se analizaron formalmente de forma jerárquica en el análisis de la semana 66 e incluyeron el cambio desde el momento basal en la puntuación de la severidad de los síntomas y neuropatía (NSC, del inglés *Neuropathy Symptom and Change*), en la puntuación resumida del componente físico en la encuesta de salud de 36 ítems (versión 2), en la puntuación de discapacidad por polineuropatía (PND, del inglés *Polyneurophaty Disability Score*) y en el estado nutricional (índice de masa corporal modificado).

Con la estrategia de análisis de control de multiplicidad establecida, si el análisis del efecto en los criterios de valoración de la semana 35 era significativo, los criterios de valoración de la semana 66 no se evaluaban. No obstante, se han observado resultados en los criterios de valoración de la semana 66 bajo diferentes estrategias de control de multiplicidad relevantes.

En total, 168 pacientes fueron aleatorizados al estudio *CS3*. De ellos, 24 fueron asignados a un grupo de inotersén concurrente, y 144 fueron aleatorizados a eplontersén. Además, 60 pacientes del brazo placebo del EC *CS2* fueron incluidos para la evaluación y 113 formaron parte del brazo de inotersén histórico. De los aleatorizados, en el análisis por intención de tratar modificado (mITT), 140 fueron evaluados en el brazo de eplontersén, 20 en el brazo de inotersén concurrente (cambio inotersén-eplontersén), y 59 en el control externo placebo. De ellos, 97,9 % del brazo eplontersén, y 87,5 % del brazo de inotersén concurrente completaron el estudio hasta la semana 66. Las razones más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron Eventos Adversos (EA) y EA graves (EAG).

La mayor parte de los pacientes fueron incluidos en el análisis por mITT tanto a la semana 35 como a la 65/66. Esta población incluyo a los pacientes aleatorizados y que recibieron al menos una inyección de eplontersén o inotersén y que fueron monitorizados para al menos un análisis de eficacia de mNIS+7 o el cuestionario Norfolk QoL-DN.

En el caso de algunos puntos finales exploratorios en la semana 85 del estudio de extensión a largo plazo *CS13*, se utilizaron datos externos de placebo del estudio *APOLLO* con patisirán para realizar comparaciones entre eplontersén y placebo.

Resultados

Las características de los grupos de eplontersén del estudio *CS3* y del placebo externo de *CS2* fueron en general similares, y se consideran las poblaciones relevantes de la comparación. Los posibles desequilibrios en las características basales clave (estado de mutación Val30Met, estadio de la enfermedad y tratamiento previo) se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico preespecificado. El porcentaje de pacientes < 65 años fue superior en el estudio *CS3* que en el estudio *CS2*. La edad media en el estudio *CS3* fue de 51,4 años en el grupo de inotersén concurrente y de 52,9 en el grupo de eplontersén con solo 8 pacientes mayores de 75 años. La edad media en el estudio *CS2* fue de 59,4 años en el grupo externo placebo y de 59,6 en el grupo de inotersén histórico.

Hubo veinte (20) variantes diferentes de TTR en los dos estudios. En el estudio *CS3* hubo más variabilidad de pacientes con otros genotipos diferentes a Val30Met, en particular de la mutación Ala97Ser. En el estudio *CS3* las distintas variantes estaban distribuidas: Val30Met (59,0 %), Phe64Leu (3,5 %), Leu58His (2,8 %), Thr60Ala (2,8 %), Val122Ile (2,8 %), Ser77Tyr (2,1 %), Ser50Arg (1,4 %), Thr49Ala (0,7 %), Glu89Gln (0,7 %) y otros (24,3 %, incluye Ala97Ser (15 %)).

La mayoría de los sujetos incluidos eran de raza blanca (entre el 78,3 % y el 93,8 % según el grupo), y aproximadamente el 69 % eran hombres. La mayor proporción de sujetos con enfermedad en estadio 1 (deambulación no alterada; neuropatía sensorial, motora y autonómica leve en las extremidades inferiores), se observó en el grupo de eplontersén (80,1 %), seguido del grupo concurrente con inotersén (76,2 %), el grupo con placebo externo (71,2 %) y el grupo histórico con inotersén (67,0 %). En el grupo de eplontersén, un porcentaje menor de pacientes presentaba enfermedad en estadio 2 (necesidad de ayuda en la deambulación; deterioro moderado en las extremidades inferiores, superiores y tronco), 19,9 % frente al 28,8 % del grupo con placebo externo. En el grupo de eplontersén, un porcentaje elevado de pacientes había recibido tratamiento previo (con tafamidis o diflunisal), 70,2 %, seguido del grupo de inotersén concurrente (57,1 %), el grupo con placebo externo (59,3 %) y el grupo histórico con inotersén (58,5 %).

En el grupo de eplontersén los pacientes parecían estar en peor condición basándose en los niveles séricos de TTR, que fueron más altos (0,23 g/L) en comparación con el grupo con placebo externo (0,15 g/L), así como en las puntuaciones compuestas mNIS+7 y NIS, que también fueron más altas (79,81 y 45,31, respectivamente) frente al grupo con placebo externo (74,12 y 43,40, respectivamente). Con respecto a la puntuación media total en el cuestionario de calidad de vida Norfolk QoL-DN, esta fue más baja 43,33 en el brazo de eplontersén (lo que indica mejor estado de salud), en comparación con el grupo con placebo externo (48,60). De forma similar, al observar la distribución de la puntuación PND, aproximadamente el 17,8 % del grupo de eplontersén correspondía a los niveles IIIa y IIIb, mientras que este porcentaje era de aproximadamente el 23,7 % en el grupo con placebo externo. En cuanto a la afectación cardíaca, el 27,0 % de los pacientes del grupo de eplontersén tenía un diagnóstico clínico de ATTRh-CM, mientras que esta proporción fue mayor, 37,3 % en el grupo con placebo. En la misma línea, el nivel medio de NT-proBNP (péptido natriurético tipo B N-terminal prohormonal) fue de aproximadamente 53,8 pmol/L en el grupo de eplontersén y de 82,2 pmol/L en el grupo con placebo externo, lo que indica una condición cardíaca peor en los pacientes del grupo placebo.

El tratamiento con eplontersén en el estudio *NEURO-TTRansform* demostró mejoras estadísticamente significativas en todas las variables tanto en la semana 35 como en la semana 66 (Tabla 2 del Anexo) en comparación con el grupo de placebo externo (en todas las variables la comparación obtuvo un valor de $p < 0,0001$). Cabe mencionar que, en el análisis intermedio de la semana 35 se alcanzaron los criterios de valoración co-primarios. Sin embargo, dado que los tres criterios correspondientes fueron estadísticamente significativos (valor de $p < 0,025$), en dicho análisis intermedio

(semana 35), el solicitante no realizó una prueba estadística formal dentro de la estrategia de análisis predefinida en la semana 66. En particular, el porcentaje de diferencia en el cambio desde el inicio en la concentración TTR sérica fue del -66,64 % (IC del 95 %: -71,61; -61,53) en la semana 35 y del -70,1 % (IC del 95 %: - 75,02; - 65,15) en la semana 65. En la semana 65, el cambio porcentual medio ajustado por mínimos cuadrados desde el inicio en la concentración sérica de TTR fue de -80,2 % en el grupo de eplontersén y de -10,2 % en el grupo con placebo externo. Con respecto al cambio medio en la variable mNIS+7 en la semana 66, las diferencias entre tratamientos fueron del -23,1 (IC del 95 %: -29,26; -17,01) en la semana 66. En la semana 66, el cambio medio ajustado desde el inicio fue de 3,2 en el grupo de eplontersén y de 26,3 en el grupo con placebo externo. Por último, con respecto al cambio en los valores medios de la puntuación Norfolk QoL-DN en la semana 66 fue de -19,3 (IC del 95 %: -24,99; -13,53). En la semana 66, el cambio medio ajustado desde el inicio fue de -5,5 en el grupo de eplontersén y de 13,7 en el grupo con placebo externo.

Con respecto a las variables secundarias, la puntuación de síntomas y cambio en la neuropatía (NSC) tanto en la semana 66 como en la semana 35 mostró que hubo muy pocos cambios respecto a la línea base en el grupo tratado con eplontersén, en comparación con un aumento en la puntuación NSC en el grupo placebo. En la semana 66, el cambio ajustado por mínimos cuadrados desde el estado basal fue de -0,03 en el grupo eplontersén y 8,20 en el grupo placebo externo, con una diferencia (eplontersén – placebo externo) de -8,21 (valor de $p < 0,001$). Eplontersén mostró superioridad frente al placebo externo en el cambio desde la línea base en la puntuación SF-36 en la semana 65. En la semana 65, el cambio ajustado por mínimos cuadrados desde la línea base fue de 0,85 en el grupo eplontersén y de -4,46 en el grupo placebo externo, con una diferencia (eplontersén – placebo externo) de 5,31 (valor de $p < 0,001$). La variable secundaria de cambio desde el momento basal en la puntuación PND en la semana 65 fue estadísticamente significativa a favor de eplontersén (valor de $p = 0,02$). En la semana 65, el cambio ajustado por mínimos cuadrados desde el estado basal fue de 0,1 en el grupo de eplontersén y 0,3 en el grupo placebo externo, con una diferencia (eplontersén – placebo externo) de -0,2. Se demostró la superioridad de eplontersén frente al placebo externo en el cambio desde la línea base en el IMC modificado en la semana 65. En dicha semana, el cambio ajustado por mínimos cuadrados desde el estado basal fue de -8,07 en el grupo eplontersén y -90,76 en el grupo placebo externo, con una diferencia (eplontersén – placebo externo) de 82,70 (valor de $p < 0,001$).

Los pacientes que recibieron eplontersén experimentaron mejoras similares en comparación con placebo en la semana 65 en la reducción de la concentración sérica de TTR, puntuaciones totales de la mNIS+7 compuesta y Norfolk QoL-DN en todos los subgrupos preespecificados de características demográficas y basales de enfermedad: incluidos edad, sexo, raza, región, estado de mutación Val30Met, estado de miocardiopatía, diagnóstico clínico de ATTRh-CM, el estadio de la enfermedad, tratamiento previo, y subgrupo de cardiomiopatía. También se mostró una eficacia consistente (estadísticamente significativa) en todos los subgrupos analizados cuando se realizaron análisis post-hoc adicionales basados en características basales relacionadas con la enfermedad (puntuación compuesta mNIS+7, puntuación compuesta NIS, puntuación total Norfolk QoL-DN, puntuación PND, clasificación NYHA y concentración de NT-proBNP).

Hasta el final del tratamiento con eplontersén en la semana 85, la reducción de la concentración de TTR y el efecto observado en la puntuación compuesta mNIS+7 se mantuvieron, y la puntuación total media de la Norfolk QoL-DN permaneció estable. Asimismo, la disfunción autonómica fue evaluada tanto de forma agregada en escalas NSC, mNIS+7ionis, Norfolk-QoL-DN y el IMCm, y de forma independiente a través de COMPASS-31 (por sus siglas en inglés, *Composite Autonomic Symptom Score*: puntuación compuesta de síntomas neurovegetativos). Estos datos muestran la congruencia y robustez de eplontersén en demostrar un impacto en la disfunción autonómica ([35]).

Varios análisis de sensibilidad también respaldaron los resultados favorables de los análisis primarios. Los análisis de sensibilidad se llevaron a cabo para evaluar la robustez de los resultados de eficacia observados con eplontersén, principalmente en los tres criterios coprimarios. Estos incluyeron análisis estadístico con test no paramétrico, distintas aproximaciones para manejar los datos faltantes, análisis por protocolo (PP) (excluyendo a quienes no cumplieron

criterios estrictos de tratamiento), análisis de respondedores (se evaluó la proporción de pacientes que lograron una mejora clínicamente relevante en los desenlaces), análisis con variables adicionales en el modelo de propensión (se añadió género, IMC modificado y región geográfica para ajustar mejor el modelo estadístico), análisis con inclusión de datos postratamiento ("on-study" vs "on-treatment") y análisis adicional incluyendo edad en el cálculo del propensity score.

Comparaciones y estudios de soporte

Comparación entre eplontersén y el tratamiento concurrente con inotersén en CS3

Con el fin de contextualizar los resultados del estudio *CS3*, es importante ver una comparación entre los grupos que recibieron inotersén en ambos estudios (*CS2* y *CS3*). El solicitante proporcionó una comparación de la respuesta al tratamiento entre el brazo concurrente con inotersén en *CS3* y el brazo histórico con inotersén de *CS2*.

El pequeño grupo de tratamiento con inotersén concurrente se incluyó en el estudio *CS3* para evaluar si la respuesta al tratamiento es similar a la observada en el estudio *CS2*, lo que respalda el uso del brazo placebo del *CS2* como control externo. La inclusión de pacientes que recibían inotersén en el estudio *CS3* (inotersén concurrente) proporcionó una medida del efecto de eplontersén con respecto a inotersén, pero debido al pequeño tamaño del grupo de inotersén, cualquier diferencia debe interpretarse con precaución.

Hubo desequilibrios basales en las características de la enfermedad del grupo concurrente con inotersén en el estudio *CS3*, que mostraron que estos pacientes estaban en una condición claramente mejor en comparación con el grupo de eplontersén. Específicamente, los pacientes que recibieron inotersén concurrente tenían al estado basal: una media de TTR sérico de 0,21 g/L, una puntuación media compuesta mNIS+7 de 65,41, una puntuación total media Norfolk QoL-DN de 37,97 y el 14,3 % de ellos tenía una puntuación PND de IIIa o IIIb. Los valores basales respectivos para el grupo de eplontersén fueron: una media de TTR sérico de 0,23 g/L, una puntuación media compuesta mNIS+7 de 79,81, una puntuación total media Norfolk QoL-DN de 43,33 y el 17,8 % de ellos tenía una puntuación PND de IIIa o IIIb. Sin embargo, dado que estas diferencias no favorecen a eplontersén, no se ha identificado ningún problema para la comparación entre inotersén concurrente y eplontersén.

El inotersén concurrente e histórico presentaron efectos similares respecto al cambio desde la línea base en la semana 35 para mediciones importantes de neuropatía (como reducción de TTR sérico, progresión funcional: puntuación compuesta mNIS+7 y calidad de vida: puntuación Norfolk QoL-DN). La única diferencia estadísticamente significativa (valor de p = 0,0068) se encontró en el porcentaje de cambio desde el inicio en la reducción de la concentración de TTR sérico. La reducción media de TTR desde el inicio hasta la semana 35 para eplontersén fue del 82,13 % (DE: 11,66), cifra que fue numéricamente mayor que la reducción media observada con inotersén concurrente, que fue del 74,26 % (DE: 23,28). Sin embargo, los resultados menores en la reducción de TTR sérico observados en el grupo concurrente con inotersén (dentro de *CS3*) deben interpretarse con cautela debido a su pequeño tamaño muestral (N = 21). El cambio desde el inicio hasta la semana 35 en la puntuación mNIS+7 para inotersén concurrente fue +4,06 (DE: 13,39), consistente con un deterioro adicional, y en la puntuación Norfolk QoL-DN fue -2,97 (DE: 12,09). En el caso de eplontersén, estos valores fueron -0,04 (DE: 16,22) y -4,79 (DE: 16,51), respectivamente. No se dispone de comparaciones más allá de la semana 35, ya que los pacientes que recibían inotersén concurrente fueron cambiados a eplontersén.

No se espera que las diferencias menores observadas entre los dos grupos de inotersén influyan en la interpretación de los resultados ni en el desenlace del estudio *CS3*, ni en la comparación externa.

Estudio de soporte ION-682884-CS13

Se trata de un estudio de extensión a largo plazo, de fase III, abierto, de los estudios *ION-682884-CS3* e *ISIS 420925-CS101*, y no incluye ningún brazo de control. El estudio consta de un período de evaluación inicial y cribado de hasta 8

semanas, un período de tratamiento de 3 años durante el cual todos los pacientes reciben eplontersén 45 mg una vez cada 4 semanas, y un período de evaluación posterior al tratamiento de 24 semanas.

Hasta la fecha, no se han registrado hallazgos inesperados en el estudio *CS13* y los resultados son consistentes con los del ensayo pivotal *CS3*.

Seguridad

Los datos de seguridad provienen principalmente de los pacientes expuestos a una dosis cada 4 semanas de eplontersén en el estudio pivotal de fase III *CS3* y el de extensión abierto, *CS13*. La fecha de corte para los datos de seguridad fue el 7 de abril de 2023. La presentación de los datos de seguridad se basa principalmente en el análisis hasta la semana 66, que corresponde con la duración del tratamiento con placebo e inotersén en el estudio *CS2* utilizado para comparación indirecta. Se han presentado datos adicionales de seguridad hasta la semana 85+ (incluyendo el periodo de evaluación postratamiento), mientras que el conjunto denominado "Eplontersén Treated Set" combina datos de los estudios *CS3* y *CS13* para el análisis de seguridad a largo plazo. El estudio *CS13* sigue en curso y su objetivo es añadir datos adicionales de 3 años tras su conclusión. No se proporcionarán datos adicionales a largo plazo en este procedimiento, pero cualquier problema de seguridad que surja se notificará como parte de una evaluación periódica beneficio-riesgo.

En total, 167 pacientes con ATTRh–PN fueron expuestos a eplontersén en el programa clínico: 144 pacientes recibieron al menos una dosis de eplontersén en el estudio *CS3*, y 20 pacientes del grupo concurrente de inotersén fueron cambiados a eplontersén en la semana 37 y lo recibieron desde entonces. 130 pacientes completaron el tratamiento con eplontersén hasta la semana 85. La duración media del tratamiento fue de 541 días (rango: 57 a 582 días).

Hasta la semana 66, 8 pacientes (5,6 %) interrumpieron el tratamiento con eplontersén, principalmente por EA, en una tasa menor comparada con los otros grupos de tratamiento, que osciló entre el 13,3 % en el grupo placebo externo y el 23 % en el grupo histórico de inotersén. Más pacientes presentaron interrupciones o pausas de dosis en los grupos de placebo externo e inotersén comparado con eplontersén (38,3 % y 52,7 %, frente al 24,3 %), cifra que no aumentó con el tratamiento a más largo plazo (26,9 % en el conjunto de seguridad a largo plazo). Las razones para las interrupciones de dosis en el grupo de eplontersén fueron principalmente por cuestiones de procedimiento, y con menor frecuencia por EA.

En el estudio *CS3* hasta la semana 66, además se observaron como EA de mayor frecuencia (≥ 10 %) infecciones del tracto urinario, COVID-19, diarrea, náuseas y disminución de la vitamina A (< Límite Inferior de Normalidad, LIN). Además, se han notificado como EA frecuentes eritema, dolor y prurito en la zona de inyección.

En el grupo placebo externo, los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 10 %) fueron infección urinaria, diarrea, náuseas, mareos, dolor en las extremidades, cefalea, nasofaringitis, caídas, fatiga, quemadura térmica, tos, neuralgia, estreñimiento, astenia, dolor, hipoestesia y debilidad muscular.

En el grupo de inotersén histórico, los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 10 %) fueron infección urinaria, diarrea, vómitos, náuseas, edema periférico, mareos, cefalea, artralgia, caídas, fatiga, eritema isquiotibial, síncope, anemia, dolor isquiotibial, prurito isquiotibial, estreñimiento, astenia, disminución del recuento plaquetario, pirexia, trombocitopenia, escalofríos y dolor.

La mayoría de los EA no aumentaron con una mayor duración del tratamiento en el grupo tratado con eplontersén, lo cual es consistente con la ATTRh subyacente (y progresiva) y el aumento de la neuropatía autonómica (p. ej., edema periférico, manifestaciones renales, eventos oculares, síntomas gastrointestinales), mientras que la COVID-19 (y, en este contexto, las reacciones a las vacunas) no fueron relevantes en el momento del estudio *CS2*.

Eventos relacionados con el medicamento en estudio: se produjeron en un porcentaje similar de pacientes con eplontersén y placebo externo (36,8 % y 38,3 %), y el doble en el grupo con inotersén, tanto histórico como concurrente. Los EA relacionados con el medicamento del estudio más frecuentes (≥ 3 % de los pacientes) en el grupo con eplontersén fueron deficiencia de vitamina A (11,8 %), proteinuria (4,2 %) y dolor isquémico transitorio (3,5 %). Las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) se consideran la disminución de la vitamina A (< Límite Inferior de Normalidad, LIN), vómitos, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección.

EA de especial interés: el 28,5 %, el 20 % y el 40,2 % de los pacientes informaron EA de especial interés en el grupo de eplontersén, placebo externo e inotersén histórico, respectivamente. Ninguno de ellos en el grupo de eplontersén y placebo externo provocó la interrupción del tratamiento hasta la semana 66. Entre los EA de especial interés estudiados se encuentran trombocitopenia, glomerulonefritis, eventos oculares, anormalidades de coagulación, función renal y hepática afectadas, EA en el lugar de la inyección, síntomas gripales, trastornos del SNC, hemorragias, trastornos cardiacos, hipotiroidismo, reacciones de hipersensibilidad, efectos inmunomediados, accidentes y fracturas.

- Trombocitopenia: hasta la semana 66, la incidencia de trombocitopenia en pacientes tratados con eplontersén fue baja (<5 %) y similar a la del grupo placebo. Los EA relacionados con plaquetas fueron leves, no requirieron interrupción del tratamiento ni causaron sangrados. Aunque algunos pacientes mostraron disminuciones leves de plaquetas (<140 × 10^9/L), estos cambios se resolvieron con el tratamiento continuo. Solo un paciente experimentó trombocitopenia grave (grado 4) que llevó a la interrupción del medicamento, pero este caso fue multifactorial y no se relacionó directamente con eplontersén. No se ha considerado necesario un monitoreo rutinario de plaquetas ni incluir una advertencia general en el Plan de gestión de Riesgos (PGR) ni en FT para eplontersén.
- Eventos oculares relacionados con la deficiencia en vitamina A: podrían considerarse como efecto farmacodinámico secundario de eplontersén, ya que este reduce los niveles séricos de TTR. En los estudios no clínicos, eplontersén no mostró toxicidad ocular ni signos histológicos asociados a deficiencia de vitamina A, y lo mismo se observó en estudios clínicos con inotersén, patisirán y vutrisirán. Sin embargo, aunque se redujeron los niveles de vitamina A en la mayoría de los pacientes tratados con eplontersén, no hubo reducción significativa del retinol palmitato, la principal forma de almacenamiento de la vitamina A. Se reportaron más EA oculares posiblemente relacionados con deficiencia de vitamina A con eplontersén en comparación con placebo o inotersén (27,1 % frente a 15 % y 18,8 %), siendo la visión borrosa el síntoma más frecuente, aunque muchas veces asociado a otras enfermedades oculares o medicamentos. En general, los EA fueron no graves, leves o moderados, no llevaron a interrumpir el tratamiento, y no aumentaron con el tiempo. Casos más serios como ceguera transitoria o queratitis ulcerativa no se consideraron relacionados con eplontersén. La advertencia sobre vitamina A reducida y la recomendación de suplementación están alineadas con otros tratamientos similares, y la deficiencia de vitamina A se incluye como EA muy común en la FT, aunque sin indicios de riesgo ocular significativo por esta causa.
- Función renal: en pacientes tratados con eplontersén no hubo afectaciones clínicamente significativas según los parámetros séricos y urinarios evaluados, siendo comparables a la del grupo con placebo externo. La incidencia de EA renales fue algo mayor con eplontersén (15,3 % frente a 10 %), fue inferior a la observada con inotersén histórico y concurrente (~20 %), y la mayoría de los casos fueron leves o moderados, no graves, y no requirieron suspensión del tratamiento. La tasa de filtración glomerular estimada medio se mantuvo por encima de 90 mL/min/1.73 m^2 con eplontersén, sin evidencia de deterioro progresivo, a diferencia de la ligera disminución observada con inotersén. No se hallaron diferencias relevantes en creatinina o análisis de orina entre eplontersén y placebo, y en pacientes con función renal basal reducida, la tasa de filtración glomerular estimada se mantuvo estable en la mayoría, aunque en dos casos se observó deterioro sin que pueda

descartarse una contribución del fármaco. No se identificó toxicidad renal sostenida ni un aumento del riesgo en pacientes que usaban medicamentos nefrotóxicos concomitantes, como gentamicina o tobramicina. En conjunto, los datos sugieren que eplontersén tiene un perfil de seguridad renal aceptable, aunque se recomienda vigilancia individualizada en pacientes con factores de riesgo preexistentes.

- Función hepática: las alteraciones observadas con eplontersén fueron similares a las del placebo externo (6,3 % vs. 6,7 %), y menores en comparación con inotersén (histórico y concurrente: 12,5 % y 16,7 %). Aunque la tasa de eventos por 100 años-persona fue mayor con eplontersén (15,72) frente al placebo externo (9,74), esto se debió a un ligero aumento en casos de elevación de Alanina Aminotransferasa (ALT) y Gamma Glutamil Transferasa (GGT). Los problemas hepáticos más comunes con eplontersén fueron: aumento de ALT (3,5 %), aumento de GGT (2,8 %), aumento de transaminasas (1,4 %). Un solo paciente tuvo que interrumpir y luego suspender el tratamiento debido a una elevación repetida de transaminasas (ALT/AST ≥ 3 × el límite normal), aunque no se pudo confirmar que eplontersén fuera la causa directa. Otro sujeto presentó elevación de ALT o AST ≥ 3 × Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin elevación simultánea de bilirrubina total > 2 × LSN; el caso no se consideró relacionado con el fármaco y se resolvió sin suspender el tratamiento. En general, la mayoría de las alteraciones hepáticas con eplontersén fueron leves o moderadas y no generaron preocupaciones graves de toxicidad hepática, aunque no se puede descartar un efecto relacionado con la dosis en algunos pacientes.
- EA en el lugar de inyección: estos EA fueron similares entre eplontersén y placebo externo (9 % y 11,7 %), y menor que con inotersén (52,7 %). Los EA fueron principalmente de intensidad leve, no graves ni serios, y no obligaron a la interrupción del tratamiento. Las presentaciones más frecuentes fueron dolor, eritema y prurito en el lugar de inyección (cada uno en < 5 % de los pacientes), clasificados como Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) "comunes". Se notificaron dos pacientes con reacciones cutáneas locales en el lugar de inyección con eritema leve en el lugar de inyección. No se observó empeoramiento con la prolongación del tratamiento.
- Otros EA de interés: como anomalías de la coagulación, síntomas gripales, trastornos del sistema nervioso central (SNC), hemorragias, trastornos cardíacos, así como EA transitorios por hipersensibilidad, reacciones inmunomediadas y EA transitorios relacionados con accidentes y lesiones, se notificaron con una incidencia menor o similar para eplontersén y placebo externo, y con menor frecuencia en comparación con el inotersén histórico.

Seguridad cardiaca: se han observado y discutido los siguientes hallazgos sobre la seguridad cardíaca. Cabe mencionar que la afectación cardíaca es claramente mayor en los pacientes con placebo externo que en el grupo con eplontersén (según el diagnóstico de ATTRh-CM y los niveles medios de NT-proBNP). El desequilibrio observado en los aumentos del intervalo QTcF posbasal de >30 ms y >60 ms, con un mayor número de pacientes con dichas anomalías en el grupo de eplontersén, en comparación con el placebo externo (>30 ms: 11,8 % frente al 6,7 %; >60 ms: 4,9 % frente al 0 %), probablemente se deba a una mayor proporción de pacientes con hallazgos electrocardiográficos basales clínicamente significativos en el grupo de eplontersén (15,2 %) que en el grupo de placebo externo (6,7 %). Ocho (8) pacientes (5 %) del grupo tratado con eplontersén presentaron un desplazamiento del QTcF a >500 ms; todos ellos presentaban electrocardiogramas (ECG) basales anormales, ATTRh-CM establecido o medicación concomitante para prolongar el intervalo QT. Se identificaron también diferencias basales entre el grupo de eplontersén e inotersén concurrente, en el estudio *CS3* se reveló un desequilibrio en la incidencia de trastornos cardíacos (13,9 % frente a 0 %). En *CS3*, tras el cambio a eplontersén en la semana 37, se notificaron dos pacientes (10 %) con trastornos cardíacos. La muerte súbita cardíaca (infarto agudo de miocardio) en un paciente no es una presentación típica en la ATTRh-CM y, a pesar del posible tratamiento concomitante con domperidona (que se sabe que prolonga el intervalo QTc), no se pudo identificar otros antecedentes cardíacos relacionados. Sin embargo, la falta de autopsia impide una evaluación más exhaustiva.

- **EA graves (EAG):** la incidencia de EAG fue del 14,6 % para eplontersén y del 20 % para placebo externo (32,1 % para inotersén histórico), mientras que la exposición ajustada por evento fue mayor en el grupo de eplontersén (29,76 por 100 pacientes-año frente a 19,47 por 100 pacientes-año para el brazo placebo externo). Los EAG notificados en más de un paciente del grupo de eplontersén fueron vómitos (3,5 %), náuseas, ITU, neumonía por COVID-19 y síncope (en el 1,4 % de los pacientes cada uno). Aparte de la COVID-19, el patrón observado en el grupo de eplontersén fue generalmente coherente con los notificados en la población de pacientes. Ninguno de los EAE se clasificó como relacionado con eplontersén. Dos de los EAG resultaron en un desenlace mortal (arritmia y hemorragia cerebral). La incidencia de EAG en el conjunto de seguridad de los tratados con eplontersén fue ligeramente mayor en comparación con la semana 66 (20,4 % frente a 14,6 %), principalmente debido a un aumento de los EAG por trastornos cardíacos (7,2 %; 2,8 % hasta la semana 66). Ninguno de estos EAG se calificó como relacionado con eplontersén. Seis EAG se notificaron como fatales y se analizan anteriormente. La mayoría de los EAG se consideraron complicaciones conocidas de la enfermedad subyacente (p. ej., infecciones, trastornos cardíacos, trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos del metabolismo y la nutrición).

- **Fallecimientos:** seis sujetos fallecieron durante el tratamiento con eplontersén en los estudios *CS3* y *CS13*. Los EAG mortales en el estudio *CS3* fueron arritmia, hemorragia cerebral e infarto agudo de miocardio (después de la semana 66), y en el estudio *CS13*, paro cardíaco, hemorragia gastrointestinal y shock cardiogénico. Ninguna de las muertes se relacionó con eplontersén, pero todas presentaban antecedentes médicos (cardiacos), factores de confusión o razones alternativas que contribuyeron a los desenlaces mortales. Se registró otra muerte (EAG por neumonía-sepsis) después del análisis de la semana 85+ en el estudio *CS3* en un paciente que no había recibido eplontersén durante aproximadamente 20 meses, lo que descarta cualquier contribución.

- **Inmunogenicidad:** en el estudio clínico en pacientes con ATTRh-PN, después de un periodo de tratamiento de 84 semanas (mediana de la duración del tratamiento de 561 días [80 semanas], rango: 57 a 582 días), 40,3 % desarrollaron anticuerpos anti-fármaco (AAF) emergentes durante el tratamiento. El 45,8 % de los pacientes tratados con eplontersén dieron positivo a AAF, en comparación con el 30 % de los pacientes tratados con inotersén histórico. Los AAF a eplontersén tendieron a ser persistentes con un inicio tardío (mediana de inicio de 223 días) y un título bajo (mediana de título máximo de 200). En los pacientes que dieron positivo en las pruebas de anticuerpos contra eplontersén, no hubo un impacto clínicamente significativo en la eficacia, seguridad, farmacocinética o farmacodinámica de eplontersén. Se observaron diferencias cuantitativas en la incidencia de trastornos gastrointestinales y deficiencia de vitamina A (incidencia ≥ 10 % mayor de EA en pacientes con AAF positivo frente a AAF negativo). Por otro lado, aunque no se incluye en la evaluación de inmunogenicidad del solicitante en el resumen de seguridad clínica, en el brazo de inotersén concurrente, en los pacientes que cambiaron a eplontersén en la semana 37 se observó que 17 de 24 pacientes (70,8 %) en el análisis de la semana 85 tenían anticuerpos antiinotersén o antieplontersén.

- **Seguridad en subgrupos:** el perfil de seguridad de eplontersén es generalmente consistente en todos los subgrupos analizados (por edad, sexo, raza, estadio de la enfermedad, puntuación PND, genotipo (mutación V30M o no V30M), diagnóstico de ATTh-CM, estado de CM, región y tratamiento previo, respectivamente) ha sido corroborada con datos hasta el día 239.

Los siguientes aspectos se monitorizarán estrechamente en los informes periódicos de seguridad (IPS): hepatotoxicidad, trombocitopenia; y seguridad en los siguientes grupos de pacientes ya que, por lo general, no se dispone de datos suficientes en estos pacientes: seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, seguridad en pacientes con casos de rechazo de trasplante hepático, y seguridad en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Discusión

Eplontersén es un ASO conjugado con NAcGal para aumentar que puedan ser ingeridos por los hepatocitos que sintetizan la TTR circulante. El mecanismo de acción es por silenciamiento génico mediante la degradación del ARNm tanto de las formas mutadas como wt. El complejo híbrido ADN/ARN es reconocido por la ARNasa H, que se encarga de su posterior eliminación.

La eficacia y seguridad de eplontersén se estudió a través de la comparación del brazo eplontersén del estudio *CS3*, (fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico), frente al brazo placebo externo de *CS2* (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado de pacientes que recibieron inotersén frente a placebo), el estudio pivotal para la autorización de inotersén. El uso de datos del estudio *CS2* para comparación se considera razonable, dado que tratar a pacientes con ATTRh-PN con placebo hoy en día puede considerarse poco ético. Además, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) utilizó modelos ajustados con ponderación por puntuación de propensión, igualando los criterios de inclusión/exclusión y empleó los mismos centros del estudio que se usaron durante el estudio *CS2*, así como una evaluación ciega de las variables finales del estudio. Este estudio trató de asegurar que no existían diferencias significativas en la respuesta de los pacientes entre *NEURO-TTR* y el estudio actual; y, por lo tanto, que se podía utilizar el mismo grupo placebo para las comparaciones: inotersén y placebo dentro de *CS2*, y eplontersén de *CS3* con placebo externo de *CS2*. En este sentido, para abordar la preocupación de que el diseño abierto del estudio *CS3* pudiera introducir sesgos, se implementaron varias medidas, especialmente la evaluación ciega de las variables finales del estudio. Este tipo de desarrollo clínico ya se había utilizado en la autorización de vutrisirán, que utilizó un placebo externo del estudio de patisirán.

Con eplontersén, el análisis final controlado con placebo se realizó en la semana 66, ya que no había datos de placebo externos más allá de ese punto temporal, y también porque así se recomendó durante el asesoramiento científico llevado a cabo desde la agencia regulatoria europea (EMA, del inglés, *European Medicines Agency*). Como se mencionó anteriormente, se realizó una comparación descriptiva intermedia entre eplontersén y el comparador activo concurrente inotersén (dentro del estudio *CS3*) una vez que todos los pacientes completaron 35 semanas de tratamiento con dos criterios de valoración co-primarios (el cambio porcentual en la concentración sérica de TTR y el cambio en la puntuación compuesta mNIS+7ionis desde el inicio hasta la semana 35) y el criterio de valoración secundario clave (Norfolk QoL-DN). En la semana 66, los análisis incluyeron los 3 criterios co-primarios, mNIS+7ionis, niveles séricos de TTR y medidas de calidad de vida (Norfolk QoL-DN), lo que proporciona una valoración global, robusta y multidimensional del efecto del tratamiento. Por el contrario, los estudios de otros medicamentos en ATTRh-PN y mixta consideran únicamente el mNIS+7 como criterio de valoración primario, relegando los demás parámetros a variables secundarias.

Se cree que lograr una reducción significativa de la proteína TTR mediante un mecanismo de acción específico puede resultar en un beneficio clínico para los pacientes con ATTRh-PN. A medida que se ha acumulado más conocimiento sobre la enfermedad en los últimos años, incluso se ha argumentado que el efecto observado en los niveles de TTR por sí solo podría justificar el uso de eplontersén en estos pacientes.

Con respecto a las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el TAC discutió y concluyó que estos desequilibrios iniciales no afectan la solidez de las conclusiones del estudio *CS3*. Algunos de los valores basales indican una peor condición cardíaca (basado en diagnóstico de ATTRh-CM y niveles medios de NT-proBNP) y peores mediciones de calidad de vida (según cuestionario Norfolk QoL-DN) en el grupo con placebo externo, además de una población más mayor, con una frecuencia más alta de enfermedad en estadio 2, mientras que los índices neurológicos primarios sugieren una mejor condición en comparación con el grupo de eplontersén. No obstante, de los análisis proporcionados, se puede concluir que las diferencias basales no afectan de manera significativa las conclusiones generales sobre la eficacia de eplontersén, y se considera que la magnitud del efecto del tratamiento es grande en comparación con los posibles sesgos asociados a las diferencias en las características basales. En este sentido, con

respecto al tratamiento previamente recibido, el TAC aclaró que, debido a la corta vida media de tafamidis y diflunisal, no se esperaría ningún efecto residual en la población del estudio.

La población incluida en el estudio pivotal *CS3* no corresponde a la indicación inicialmente propuesta. El TAC argumentó que, si bien el estudio pivotal (*CS3*) incluyó únicamente pacientes en estadios 1 y 2, no existe una razón biológica aparente por la cual los pacientes con enfermedad más avanzada (es decir, estadio 3 – confinados a cama o en silla de ruedas) no podrían beneficiarse del mecanismo de acción de eplontersén, como se observaba por la consistencia en la reducción de la concentración sérica de TTR y los beneficios clínicos a través de distintos niveles de severidad. En base al mecanismo de acción ([36]) podría aceptarse que existe una plausibilidad biológica de que los pacientes en estadio 3 también podrían beneficiarse de la reducción de TTR y del depósito de amiloide, permitiendo así la extrapolación de la eficacia a pacientes con PN en estadio 3. No obstante, no se reclutó un número de pacientes suficientes en estadio 3. Y este fue el principal motivo, la falta de evidencia en esta población, lo que llevo a la denegación de una indicación más amplia. Solo se dispuso de datos de 3 pacientes que fueron incluidos en el brazo de eplontersén y que recibieron 45 mg cada 4 semanas, y que progresaron a PN en estadio 3 durante el transcurso del estudio *CS3*. Además, hasta ahora no se ha evaluado ningún posible beneficio en estos pacientes postrados o en silla de ruedas, y se desconoce si el beneficio se debería de evaluar utilizando otras variables de eficacia. El TAC se ha comprometido a recopilar datos en pacientes con PN en estadio 1 a 3 a través de un estudio de registro (*MaesTTRo*) en curso. *MaesTTRo* es un estudio en curso, prospectivo, internacional, longitudinal y observacional, que evaluará la efectividad y recopilará todos los EAG, independientemente del tratamiento recibido en ATTR, incluido eplontersén. Se prevé incluir al menos 1.600 pacientes con ATTR, de los cuales un mínimo de 1.500 serán pacientes con ATTRh-CM (y al menos 100 pacientes con ATTRh-PN). El periodo de inclusión se estima que durará aproximadamente 4 años, y el seguimiento será de al menos 3 años y hasta un máximo de 7 años, dependiendo de la fecha de inclusión de cada paciente.

Teniendo en cuenta que la amiloidosis ATTRh es una enfermedad huérfana, el tamaño de la base de datos de eficacia y seguridad se considera adecuado. Si analizamos los resultados del estudio pivotal *CS3* con eplontersén y el brazo externo de *CS2*, podemos observar que, se registraron reducciones sustanciales en los niveles de TTR con el tratamiento con eplontersén, que se mantuvieron al menos hasta la semana 85, con cambios porcentuales medios con respecto al valor inicial de -82,13, -82,96 y -81,83 en las semanas 35, 65 y 85, respectivamente. La diferencia por mínimos cuadrados entre eplontersén y placebo externo fue del 70,14 % (IC del 95 %: 75,02 %, -65,15 %) en la semana 65. Estas reducciones son similares a las obtenidas con inotersén (-74,3) y eplontersén (-82,1). En el resto de co-variables primarias las diferencias obtenidas en la semana 66 fueron de -23,1 % (IC del 95 %: -29,26; -17,01) para mNIS+7ionis y de -19,3 (IC del 95 %: -24,99; -13,53) para Norfolk QoL-DN. La medida del efecto con eplontersén en calidad de vida ha sido muy satisfactoria, y se ha alcanzado en un período de tiempo más reducido que con respecto a otros estudios. Esto podría deberse a la relación que expresan los pacientes entre la afectación en la disfunción autonómica y el impacto en su calidad de vida. La evidencia procede de la variable co-primaria Norfolk QoL-DN evaluada en el EC, y de la escala e índice compuesto COMPASS-31, evaluada de forma suplementaria.

Los efectos amplios observados, junto con el mecanismo de acción, la interacción con el objetivo terapéutico y un efecto farmacodinámico claro y significativo sobre los niveles de TTR, son bastante alentadores en cuanto a la eficacia de eplontersén en pacientes con ATTRh-PN en estadio 1 o 2. Además, estos resultados fueron avalados por análisis de sensibilidad y datos en subgrupos.

En lo que respecta a la seguridad, la principal comparación de seguridad para eplontersén en el estudio *CS3* se hizo frente al grupo placebo externo *CS2*, considerado útil para distinguir los efectos de la enfermedad subyacente de los EA del fármaco.

De acuerdo con los hallazgos descritos para el inotersén y otros ASO o sucesores conjugados con NAcGal desarrollados posteriormente ([31]), los efectos proinflamatorios y las toxicidades de eplontersén observados en estudios de toxicidad

a dosis repetidas en ratones, ratas y monos representan, más bien, efectos de clase farmacéutica de oligonucleótidos, que se ven afectados por la frecuencia de las inyecciones SC y la estructura química principal, y reflejan la amplia distribución tisular y la acumulación de oligonucleótidos. Eplontersén se acumuló, de forma dosis-dependiente, en forma de gránulos basófilos mínimos/ligeros dentro de las vacuolas citoplasmáticas de macrófagos o monocitos en los sitios de inyección, así como en los ganglios linfáticos, el epitelio renal tubular proximal, los hepatocitos hipertrofiados y las células hepáticas de Kupffer de ratones, ratas y monos. En este sentido, en contraste con la experiencia con inotersén en el estudio *CS2*, los problemas de seguridad específicos de ASO, como las reacciones en el lugar de la inyección, síntomas generales y la trombocitopenia, no se encuentran entre los EA frecuentes con eplontersén. La mayoría de los EA fueron de gravedad leve a moderada, y la mayoría de los eventos alcanzaron su incidencia máxima durante los primeros 6 meses de tratamiento y disminuyeron posteriormente.

Las razones para las interrupciones de dosis en el grupo de eplontersén fueron principalmente por cuestiones de procedimiento, y con menor frecuencia por EA. Las RAM se debieron al mecanismo de acción (deficiencia de vitamina A) o a problemas generales de tolerabilidad, como reacciones en el lugar de la inyección y prurito. En el estudio *CS3* hasta la semana 66 además, los EA de mayor frecuencia (≥ 10 %) fueron infecciones del tracto urinario, COVID-19, diarrea, náuseas y déficit de vitamina A. A excepción de la trombocitopenia y la deficiencia de vitamina A, los EA relacionados con el medicamento no fueron EA de especial interés.

Los EA de especial interés fueron identificados como riesgos durante los estudios de fase III con inotersén (trombocitopenia y glomerulonefritis) o como riesgo potencial (EA oculares potencialmente relacionados con la deficiencia de vitamina A) según el efecto PD de inotersén y eplontersén. Dentro de los EA de especial interés, cabe mencionar que la trombocitopenia es un EA que se ha observado con ASO en estudios preclínicos ([37, 38]), sin embargo, con eplontersén no se considera un EA que requiera una monitorización exhaustiva ya que se los niveles de plaquetas eran similares entre el brazo de eplontersén y el brazo placebo. Parece además que, en comparación con inotersén, eplontersén presenta un perfil de seguridad más favorable, con menor incidencia de disminuciones plaquetarias significativas, menos eventos hemorrágicos y de menor riesgo incluso con el uso concomitante de anticoagulantes o antiagregantes. La glomerulonefritis, un riesgo importante observado para inotersén no fue reportado con eplontersén.

La ATTRh-PN suele presentar afectación ocular conforme avanza la enfermedad, incluyendo síndrome de ojo seco, depósitos de amiloide en el iris o el cristalino, trastornos pupilares, glaucoma, opacidades vítreas y angiopatía retiniana. Por otro lado, la deficiencia de vitamina A puede causar ceguera nocturna, inflamaciones oculares y úlceras corneales. No se identificó una señal clara de toxicidad ocular atribuible a deficiencia de vitamina A con eplontersén y su acción FD al disminuir los niveles de TTR, lo que también se observó en grupos tratados con inotersén. La advertencia sobre vitamina A reducida y la recomendación de suplementación están alineadas con otros tratamientos similares, y la deficiencia de vitamina A se incluye como un EA muy común en la FT, aunque sin indicios de riesgo ocular significativo por esta causa. Aunque los riñones han sido identificados como uno de los principales órganos de distribución y acumulación así como de excreción de ASO como eplontersén e inotersén, los parámetros de la función renal y los EA de insuficiencia renal también deben interpretarse en el contexto de la enfermedad subyacente, incluidas las infecciones recurrentes, los cambios de líquidos y la miocardiopatía que conducen a una variabilidad en la función renal, por lo que se recomienda un seguimiento a los pacientes de riesgo renal preexistente. En lo que respecta a los EA relacionados con la función hepática, parece que eplontersén tiene un perfil de seguridad aceptable, aunque se recomienda vigilancia individualizada en pacientes que requieran aumento de dosis.

No se ha identificado un claro riesgo cardiaco, a pesar de que se encontraron algunos hallazgos, por lo que no se ha llevado a cabo ninguna acción regulatoria en este sentido.

La incidencia de EAG fue del 14,6 % para eplontersén y del 20 % para placebo externo. Los EAG mortales en el estudio *CS3* fueron arritmia, hemorragia cerebral e infarto agudo de miocardio (después de la semana 66). Ninguna de las

muertes se relacionó con eplontersén, pero todas presentaban antecedentes médicos, factores de confusión o razones alternativas que contribuyeron a los desenlaces mortales. Con respecto a la inmunogenicidad, la aparición de AAF durante el tratamiento con eplontersén no plantea problemas claros de seguridad o eficacia y parece, según el análisis proporcionado, que la seguridad no es diferente en pacientes con títulos altos de AAF durante el tratamiento, incluso después del cambio del tratamiento con inotersén a eplontersén, lo cual es interesante de cara a la práctica clínica.

Con respecto al tratamiento a largo plazo, la mayoría de los pacientes han sido tratados al menos durante 66 semanas (al menos ≈ 16 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 o el seguimiento de 20 semanas post-tratamiento que aún se encuentra en curso, así como futuros ensayos y estudios post-comercialización determinarán el efecto del tratamiento a largo plazo con eplontersén.

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. Una opción no farmacológica es el trasplante de hígado, que 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 cardiaca. 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 ([39, 40]). De manera que el trasplante de hígado podría considerarse una opción de tratamiento cuando la respuesta a tafamidis, patisirán, vutrisirán, inotersén y eplontersén sea insuficiente.

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 ([41]) 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 ([42]), con observaciones que varían de 2-116 meses de duración (media de 38 meses ± 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 cardiacas 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 cardiaca y que toman anticoagulantes. Este medicamento no dispone de 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 opción terapéutica en Europa pudiendo disponer de medicamentos autorizados.

Tafamidis está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1, y en pacientes adultos con amiloidosis cardiaca 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 ([43, 44]) con pacientes con 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 ([44]) 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 fases avanzadas de la enfermedad y sin la mutación V30M, no ha demostrado su eficacia ([44, 45]). Por su mecanismo de acción, es una molécula que puede llegar al ojo y al cerebro, pero no se sabe si tiene efecto en las dosis administradas sobre las manifestaciones cerebrales y oculares. En general, es un medicamento bien tolerado, con EA no muy graves, entre los que se encuentran la diarrea, las infecciones del tracto urinario, el dolor en las extremidades y parte superior del abdomen, la mialgia y las infecciones vaginales. La hepatotoxicidad, toxicidad reproductiva y cambios en la función tiroidea están incluidos en el 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 cardiaco es más avanzado), debido a las limitaciones encontradas en los EC ([46, 47, 48, 49]).

Patisirán está autorizado para el tratamiento de la ATTRh en adultos con PN en estadio 1 y 2. Su eficacia se evaluó en el estudio APOLLO ([50]), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo durante 18 meses, con un período de extensión abierto de hasta 24 meses ([51]). 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 cardiacos, 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 ([52]) 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 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 ([53]). En lo que respecta al perfil de seguridad de patisirán, cabe mencionar que 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.

Vutrisirán está autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2. Su eficacia se estudió a través del EC *HELIOS-A* ([54, 55]) en comparación con el grupo de placebo externo

del EC *APOLLO* ([50]). Ambas poblaciones presentaban características basales comparables, aunque con diferencias en determinados aspectos clínicamente relevantes. El tratamiento con vutrisirán demostró mejoras estadísticamente significativas (p ≤ 0,0001) en todos los criterios de valoración evaluados, tanto en la variable principal (mNIS+7) como en las secundarias (como Norfolk QoL-DN y la disminución en los valores séricos de TTR), 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+. 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. En junio de 2025, la EMA autorizó la ampliación de la indicación de vutrisirán para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina, tanto hereditaria como de tipo nativo, en pacientes adultos con ATTR-CM, por lo que es el único tratamiento autorizado para ambas manifestaciones clínicas: polineuropatía y cardiomiopatía. Esta información resulta especialmente relevante dada la naturaleza multisistémica de la enfermedad, ya que aproximadamente un 25 % de los pacientes con ATTR presentan de forma simultánea síntomas de PN y CM, según consta en el informe de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano de vutrisirán ([56]). Los resultados de vutrisirán sobre la CM han sido evaluados en el EC *HELIOS-B* ([57]), con resultados estadísticamente significativos en las variables primarias tanto en la población general como en monoterapia (pacientes que no habían recibido tafamidis al estado basal). En particular, el ensayo mostró una reducción del 28 % en la combinación de mortalidad por cualquier causa e incidentes cardiovasculares recurrentes en la población general, y una reducción del 33 % en el grupo tratado con monoterapia. Asimismo, se observó una disminución del 36 % en la mortalidad por todas las causas en la población general, con una reducción similar del 35 % en el grupo de monoterapia, a lo largo de un seguimiento de hasta 42 meses. Los EA notificados con mayor frecuencia tras el tratamiento con vutrisirán han sido 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.

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 ([34]); y en el estudio fase III de extensión abierto de 5 años ([58]). 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.

No existen datos de comparaciones directas en términos de eficacia, entre eplontersén en ATTRh con PN frente a alguno de los medicamentos que forman parte del arsenal terapéutico, principalmente tafamidis, patisirán, vutrisirán

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), con inotersén mNIS+7ionis (como co-variable primaria junto con calidad de vida) ([59]) y con eplontersén se ha utilizado como co-variables primarias la disminución sérica de TTR, mNIS+7ionis y la variable Norfolk QoL-DN. Las variables mNIS+7 y mNIS+7ionis se diferencian en su evaluación de la función autonómica. Además, la escala mNIS+7 utilizada por IONIS presenta más variables de sensibilidad, que son: presión táctil, vibración, posición articular y pinchazo, evaluadas en dos sitios, que no están presenten en la otra escala mNIS+7 mencionada ([59]). 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 la de 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. 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 eplontersén, el 59,0 % presentaba mutación V30M, y el 80,1 % y el 19,9 % de los pacientes se encontraban en estadio 1 y 2, respectivamente. Los pacientes de las poblaciones tratadas con inotersén, vutrisirán y eplontersén eran pacientes con una enfermedad menos avanzada. Con patisirán, inotersén, vutrisirán y eplontersén, los pacientes incluidos habían recibido previamente tafamidis o diflunisal (53 %, 58 %, 61 % y 70,2 %, 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, vutrisirán y eplontersén. La duración del tratamiento en el estudio principal con tafamidis, patisirán, vutrisirán y eplontersén fue de 18 meses, y con inotersén fue de 15 meses.

Como parte de la evaluación clínica de eplontersén, se elaboró una tabla con una visión general descriptiva de los resultados absolutos de diversas sustancias activas autorizadas para el tratamiento de ATTRh-PN y de eplontersén, utilizando los EPARs de estas sustancias y el informe clínico de inotersén *CS2* (*NEUTO-TTR*). Las comparaciones descritas están ajustadas por mínimos cuadrados entre los medicamentos autorizados y el grupo placebo de cada ensayo o el placebo externo utilizado. Entre inotersén 300 mg y el brazo placebo, la diferencia entre los brazos a la semana 66 (mes 18) en cambio desde el inicio en los valores de TTR fue de -66,41 %, para la variable mNIS+7ionis fue de -14,89 y para la variable Norfolk QoL-DN de -8,56. Entre patisirán 0,3 mg/kg frente placebo la diferencia en la variable TTR fue de 87,8 %, con reducciones a largo plazo en dos años de tratamiento del 80 %; y diferencia en la variable compuesta mNIS+7 de -33,99, y en la variable Norfok QoL-DN de -21,3. En lo que respecta a las diferencias entre vutrisirán y placebo externo del EC *APOLLO*, 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* y la diferencia fue de -80,99 % frente patisirán (se demostró la hipótesis de no inferioridad). En las variables mNIS+7 y Norfok QoL-DN las diferencias fueron de -28,55 y -21,0. Por último, con eplontersén frente al placebo externo, las diferencias han sido -70,1 % en la concentración sérica de TTR, y de -23,1 y -19,3 en las variables mNIS+7ionis y Norfok QoL-DN, respectivamente. Por otro lado, como base del dossier de autorización de eplontersén en el estudio *CS3*, existía el brazo de inotersén concurrente. Aunque no se ha realizado una comparación formal entre eplontersén e inotersén concurrente, si se observaron efectos similares en la semana 35 en el cambio en la variable mNIS+7ionis de progresión funcional (inotersén concurrente +4,06 y eplontersén -0,04) y en la variable de calidad de vida Norfolk QoL-DN (inotersén concurrente -2,97 y eplontersén -4,79), con diferencias estadísticamente significativas en la reducción media de TTR, con una reducción del 82,13 % con eplontersén, y una reducción del 74,26 % con inotersén concurrente. No obstante, estos resultados son solo exploratorios ya que el tamaño muestral de inotersén concurrente en *CS3* fue pequeño.

Una comparación indirecta ([60]) (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 ([61]). 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 metaanálisis 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 ([60]), 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 metaanálisis no pudo realizase. No se dispone de más publicaciones académicas de comparaciones indirectas entre estos medicamentos, en particular frente a eplontersén. Las comparaciones indirectas realizadas por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), en particular por la agencia británica NICE (del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) indican efectos similares en términos de eficacia y seguridad entre eplontersén y vutrisirán ([62]). Adicionalmente, la agencia escocesa SCM (del inglés, *Scottish Medicines Consortium*), en base a una comparación indirecta ajustada por características basales, MAIC, concluyó que no hay diferencias significativas entre eplontersén y vutrisirán en la mayoría de los resultados; aunque sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones totales del Norfolk QoL-DN a favor de eplontersén. Sin embargo, los IC fueron amplios para todos los resultados evaluados, lo que generó incertidumbre en el efecto del tratamiento con eplontersén. El perfil de seguridad de eplontersén fue consistente con el de vutrisirán ([63]). La agencia canadiense, CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) revisó una comparación indirecta ajustada presentada por la compañía ([64]) que comparaba eplontersén con vutrisirán, patisirán e inotersén, pero concluyó que "el tamaño de muestra limitado y la heterogeneidad entre ensayos hacían los resultados inciertos" por lo que no se podía llegar a ninguna conclusión al respecto.

Eplontersén ha demostrado su efecto en variables secundarias entre las que se encontraba la puntuación NSC, en la puntuación del componente físico de la escala SF-36 y en el IMCm. 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, demostró su efecto también en las escalas NIS-debilidad (que mide la fuerza motora), y COMPASS-31. 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 encuentraban 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. Con inotersén, los problemas de seguridad más importantes

son la trombocitopenia, riesgo de sangrado y la glomerulonefritis, mientas 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 fosfatasa alcalina. Con eplontersén, los EA más frecuentes han sido infecciones del tracto urinario, COVID-19, diarrea, náuseas y disminución de la vitamina A, así como eritema, dolor y prurito en la zona de inyección. *A priori*, parece ser que algunos de los problemas previamente observados con otras de las opciones terapéuticas y en particular con inotersén (como la glomerulonefritis, la trombocitopenia) no se han observado con eplontersén, en base sobre todo al diseño de la molécula que conlleva a un mayor absorción hepática y disminución de la biodisponibilidad sistémica lo que reduce las reacciones inmunitarias y proinflamatorias. La mayor parte de los EAG observados están relacionados con la progresión de la enfermedad y solo dos de los EAG resultaron en un desenlace mortal (arritmia y hemorragia cerebral). La toxicidad hepática y renal tampoco se han observado, por lo que no se requiere una monitorización tan estrecha como con inotersén, y aunque en el prospecto estadounidense (FDA, del inglés *Food and Drug Agency*), se recomienda monitorización periódica de la función hepática con eplontersén, no es el caso según la evaluación de la EMA. Con patisirán, inotersén, vutrisirán y eplontersén se recomienda la suplementación necesaria con vitamina A. La reducción en los niveles de vitamina A fue algo superior a lo descrito con inotersén lo que podría en teoría, desencadenar una mayor toxicidad ocular, aunque esto no se ha demostrado.

Para finalizar, cabe mencionar que, una revisión sistemática de la *Cochrane Library* ([65]) del año 2020, de algunos de los tratamientos farmacológicos disponibles en la ATTRh con PN en ese momento, ponía 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 cada una de las opciones terapéuticas, patisirán, inotersén, vutrisirán y eplontersén se administran por vías y pautas diferentes.

La conjugación con NAcGal tiene como objetivo reducir la dosis y la frecuencia de administración necesarias para una inhibición eficaz de TTR, mientras que se cree que los enlaces mixtos fosforotioato y fosfodiéster en la estructura principal reducen adicionalmente los efectos secundarios proinflamatorios notificados con inotersén. En este sentido, eplontersén podría presentar la ventaja con respecto a otros medicamentos de la vía y frecuencia de administración, siendo mensual por vía SC en pluma precargada, lo cual podría facilitar su utilización por parte de los pacientes ([66]). La administración de vutrisirán se realiza por vía SC una vez al trimestre (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. *A priori*, dentro de las administraciones por vía parenteral, la vía SC se supone una administración más fácil y cómoda para el paciente, que, además, a nivel farmacodinámico, produce una liberación más constante, y no requiere medicación previa para reducir las reacciones de infusión y mayor tiempo de preparación. El tratamiento mensual con eplontersén o el trimestral con vutrisirán permiten que potencialmente se disminuya el número de visitas al hospital, lo cual debería de considerarse un valor añadido en los pacientes con ATTRh. No obstante, todos los tratamientos se pueden administrar en casa, lo cual disminuye también la carga de la enfermedad en el paciente, aún y cuando estos pacientes requieran una formación previa para poder gestionar las auto-administraciones de forma adecuada (en el caso de inotersén, eplontersén o vutrisirán), o una atención especializada por una enfermera (en el caso de patisirán) (no requerida en el caso de tafamidis).

En pacientes con ATTRh con PN en estadio 1 y 2 se dispone de patisirán, inotersén, vutrisirán, y eplontersén y en el caso de enfermedad en estadio 1 se dispone adicionalmente de tafamidis. Todos estos medicamentos deben administrarse de forma crónica, y su interrupción conlleva un inevitable empeoramiento rápido, por lo que en caso de progresión con tafamidis, conviene cambiar rápidamente a otro tratamiento con evidencia disponible en ATTRh con PN estadio 2. Al no haber comparaciones directas frente a otros medicamentos ni de eficacia ni de seguridad, el lugar

terapéutico que ocupa eplontersén en la práctica clínica deberá ser convenientemente evaluado en estudios de comparación directos o a través de estudios post-comercialización. Una de las ventajas de eplontersén (que también lo es con vutrisirán) frente a las otras alternativas (como patisirán e inotersén) es la conveniencia en la posología y vía de administración y que no requiere premedicación.

Así con todo, eplontersén, vutrisirán, inotersén y patisirán presentan distinto perfil de EA, y diferente vía y/o pauta de administración, por lo que la selección de cada medicamento podría realizarse en base a las características (como estadio, mutación, evolución de la enfermedad) y preferencias individuales de cada paciente. En el dossier de autorización también se incluyeron ciertas consideraciones realizadas por una asociación de pacientes y por expertos clínicos que afectan tanto a la efectividad comparada, la seguridad, la calidad de vida y otros aspectos de la enfermedad que podrían considerarse a la hora de elegir entre tratamientos (más detalle puede encontrarse en el dossier de autorización ([31]).

Conclusión

Eplontersén se ha autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2, en base a los resultados de eplontersén en el EC de fase III, abierto *NEURO-TTRansform, CS3* en comparación con los resultados del brazo externo placebo del EC de fase II/III *NEURO-TTR*, *ISIS-420915-CS2.* Los datos de una subpoblación de *CS3* que recibió inotersén concurrente se han utilizado de soporte para la solicitud de autorización de eplontersén.

Las poblaciones del estudio *CS3* y *CS2* presentaban características basales comparables. En el análisis final de la semana 66, se analizaron los tres criterios de valoración co-primarios entre el brazo de eplontersén y el brazo placebo externo (diferencia de cambio porcentual en la concentración sérica de TTR desde el inicio hasta la semana 65, que fue de -70,40 %; diferencia de cambio en la puntuación compuesta mNIS+7 desde el inicio hasta la semana 66 de -23,1; y diferencia de cambio en la puntuación total de Norfolk QoL-DN desde el inicio hasta la semana 66 de -19,3), los cuales mostraron un gran efecto en la reducción de la TTR, el índice neurológico y la calidad de vida tras el tratamiento con eplontersén. Los resultados a nivel de reducción de la TTR se consideran tanto a nivel farmacodinámico como a nivel clínico muy relevantes. Se obtuvieron resultados comparables, aunque de menor medida, para el grupo de inotersén concurrente, lo que confirma los grandes efectos observados con eplontersén. Los criterios de valoración secundarios y los análisis de subgrupos (en particular en subgrupos preespecificados como estadio 1 o 2 de la enfermedad y puntuación PND I, II o IIIa/IIIb) respaldaron los resultados favorables obtenidos en el análisis principal. Los análisis de sensibilidad mostraron efectos similares. Fue ampliamente discutido en el dossier de autorización la extrapolación de los resultados en pacientes con PN en estadio 3 y no se consideró porque por el momento no se dispone de evidencia en pacientes con PN en estadio 3. Sin embargo, la decisión de seguir tratando a aquellos pacientes cuya enfermedad evolucione a PN en estadio 3 queda a discreción del médico, basándose en la evaluación global del beneficio/riesgo.

El estudio se asocia a ciertas limitaciones como la naturaleza abierta del estudio, las diferencias en las características basales entre ambos estudios y brazos de tratamiento, y la necesidad de más datos a largo plazo.

El perfil de seguridad de eplontersén se considera aceptable. La mayor parte de EA fueron de leves a moderados, y se han notificado EAG solo en pacientes individuales, sin que se hayan considerado causalmente relacionados con eplontersén. Tampoco aumentaron los EA con el tiempo, y los que aumentaron de alguna manera pudieron ser explicados por el progreso de la enfermedad subyacente. Los EA notificados con mayor frecuencia (del análisis de los EC *CS3* y *CS13*) fueron disminución de la vitamina A, vómitos, eritema, dolor y prurito en la zona de la inyección. Queda por determinar mejor la seguridad a largo plazo cuando finalice el estudio *CS13* actualmente en curso. No existe evidencia sobre el impacto del tratamiento en la supervivencia de los pacientes con ATTRh con PN. De las muertes que surgieron durante los EC ninguna se relacionó con eplontersén, ya que en todas había otras causas posibles.

Eplontersén se considera una opción de tratamiento más, que se suma al resto de opciones existentes entre las que se encuentran inotersén, patisirán y vutrisirán. Tafamidis es solo un comparador para los pacientes con PN en estadio 1. Eplontersén (al igual que vutrisirán) presenta como ventaja la conveniencia de administración SC, 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 y cuidadores.

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. Por otro lado, si se requieren cambios de medicamentos debido a problemas de eficacia o tolerabilidad, no existe información sobre el uso secuencial de fármacos siRNA o ASO en 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 ATTRh de estadio 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 tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2. 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.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios titulares de los comparadores, 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), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Amiloidosis (AMILO) y la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade (ABEA) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento de la ATTRh.

Nombre	Tafamidis [24]	Patisirán [27]	Vutrisirán [28]	Inotersén [29]	Eplontersén [30]
Presentación	Cápsulas blandas de 20 mg (ATTR PN) o de 61 mg (ATTR-CM).	Concentrado de 2mg/ml para solución para perfusión.	Solución inyectable en jeringa precargada con 25 mg/ 0,5 ml.	Solución inyectable en jeringa precargada con 284 mg.	Solución inyectable en pluma precargada con 45 mg.
Posología	La dosis recomendada de tafamidis meglumina es una cápsula por vía oral una vez al día. 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. No es necesaria la suplementación con vitamina A desde el inicio del tratamiento. 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 reanudará la administración de al día siguiente. Las cápsulas blandas deben tragarse enteras y sin aplastar ni	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. Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 2500 UI de vitamina A al día. Todos los pacientes deben recibir premedicación antes de la administración de patisirán para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). 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	La dosis recomendada es de 25 mg en inyección por vía SC una vez cada 3 meses. Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 2500-3000 UI de vitamina A al día. El tratamiento deberá comenzar lo antes posible durante el transcurso de la enfermedad para prevenir la acumulación de discapacidad. 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. Si se omite una dosis, se debe administrar vutrisirán lo antes posible, y debe reanudarse la administración desde la última dosis. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con	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. Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 3000 UI de vitamina A al día. El intervalo de administración se deber ajustar en función de los valores de laboratorio del recuento de plaquetas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada. 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	La dosis recomendada de eplontersén es de 45 mg administrados mensualmente. Se recomienda un suplemento de vitamina A de aproximadamente 2 500 UI a 3 000 UI de vitamina A al día. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de la primera aparición de síntomas. La decisión de seguir tratando a aquellos pacientes cuya enfermedad evolucione a PN en estadio 3 quedará a discreción del médico, basándose en la evaluación global del beneficio/riesgo. Si se omite una dosis se debe administrar la siguiente dosis lo antes posible. La administración se debe reanudar a intervalos mensuales a partir de la fecha de la última dosis; no se debe administrar una dosis doble. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65

	cortar. Se puede tomar con o sin alimentos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada. 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 cardiaco 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.	administración deberá continuar cada 3 semanas. 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.	insuficiencia hepática y renal leve o moderada.	proteína/creatinina en orina (CPCo) y las enzimas hepáticas. Si se confirma glomerulonefritis aguda, se debe contemplar la interrupción del tratamiento permanente.	años) ni en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o insuficiencia hepática leve.
Indicación autorizada en FT o no	- Tratamiento de la amiloidosis por TTR en pacientes adultos con PN sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica. - Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM.	Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2.	-Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2. -Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM.	Tratamiento de PN en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por TTR.	Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con PN en estadio 1 o estadio 2.

Eventos adversos	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. 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.	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. El 3,6 % de los pacientes tratados fueron positivos para AAF tras el tratamiento. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, eficacia clínica o perfil de seguridad.	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. El 3,3 % de los pacientes tratados fueron positivos para AAF tras el tratamiento. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, eficacia clínica o perfil de seguridad.	Los EA más frecuentes fueron acontecimientos relacionados con reacciones en la zona de inyección e incluyen dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia la zona de inyección. Otros EA notificados de forma más frecuente con inotersén fueron náuseas, cefalea, pirexia, edema periférico, escalofríos, vómitos, anemia, trombocitopenia, y recuento de plaquetas disminuido. El 30,4 % de los pacientes tratados con inotersén fueron positivos para AAF. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas ni la eficacia del inotersén en presencia de AAF, pero los pacientes con AAF tuvieron más reacciones en la zona de inyección.	Los EA más frecuentes durante el tratamiento con eplontersén fueron disminución de la vitamina A y vómitos. Otros EA notificados de forma frecuencia fueron eritema, dolor y prurito en la zona de la inyección. El 40,3 % de los pacientes tratados con eplontersén en l EC desarrollaron AAF. En los pacientes que fueron positivos, no hubo un impacto en la eficacia, seguridad, farmacocinética o farmacodinámica de eplontersén.
Utilización de recursos	Vía oral	Vía IV por un profesional de salud (se pueden considerar en el domicilio si se han tolerado 3 perfusiones hospitalarias previas) cada 3 semanas.	Vía SC por un profesional de salud, paciente o cuidador. El paciente puede autoadminístraselo tras haber sido formado por un profesional sanitario sobre la técnica de inyección SC. Administración cada 3 meses.	Vía SC por un profesional de la salud, paciente o cuidador. La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Administración semanal.	Vía SC por un profesional de la salud, paciente o cuidador. La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Administración mensual.
Conveniencia	Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en	No hay datos disponibles del uso de patisirán en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha	No hay datos disponibles del uso de vutrisirán en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha	No se debe utilizar inotersén en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.	No hay datos disponibles del uso de eplontersén en pacientes con TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2 o enfermedad

	pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de tafamidis en la población pediátrica no es relevante. 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. 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 oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante. Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante	estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ni en la población pediátrica. El trasplante hepático no supone una contraindicación para el tratamiento con patisirán. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia. 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.	estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ni en la población pediátrica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia. Se espera que vutrisirán 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.	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. En caso de embarazo se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A. 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. 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 hepática. Se deberá considerar la suspensión de la administración de inotersén en los pacientes que presenten rechazo al trasplante hepático durante el tratamiento. Se espera que inotersén reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales. Se deben corregir los	renal terminal o en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial. Se desconoce la seguridad y eficacia en pacientes sometidos a trasplante hepático. No se dispone de datos en la población pediátrica. Se debe descartar la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Si una mujer tiene la intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y la suplementación con vitamina A, y se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A y que estos hayan vuelto a la normalidad antes de intentar la concepción. En caso de embarazo, se debe llevar a cabo una estrecha vigilancia del estado del feto y de los niveles de vitamina A, especialmente durante el primer trimestre. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no administrar el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Se espera que eplontersén reduzca los niveles plasmáticos de vitamina

	en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH).			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. 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.	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.

Tabla 2. Resultados de eficacia clínica del estudio *NEURO-TTRansform*

Análisis/ variable	Media (DE)		Cambio medio MC/Cambio % desde el momento basal (Estimación EE) [IC del 95 %]		Eplontersén - Placebo* Diferencia en MMC [IC del 95 %]	Valor de p
	Placebo*	Eplontersén	Placebo*	Eplontersén		
Conjunto de análisis de seguridad	**N = 60**	**N = 144**	**N = 60**	**N = 144**		
TTR en suero, g/l						
Estado inicial	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Semana 35			-14,7 % (2,2) [-18,96, -10,44]	-81,3 % (1,8) [-84,83, -77,71]	-66,6 % [-71,61, -61,53]	p < 0,0001
Semana 65	0,14 (0,04)	0,04 (0,02)	-10,2 % (2,2) [-14,43, -5,87]	-80,2 % (1,8) [-83,75, -76,72]	-70,1 % [-75,02, -65,15]	p < 0,0001
mNIS+7 puntuación compuesta [1]						
Estado inicial	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Semana 35			9,9 (1,9) [6,29, 13,56]	1,1 (1,8) [-2,47, 4,77]	-8,8 [-13,21, -4,34]	p = 0,0001
Semana 66	96,6 (50,2)	79,7 (44,9)	26,3 (2,6) [21,32, 31,38]	3,2 (2,5) [-1,75, 8,18]	-23,1 [-29,26, -17,01]	p < 0,0001
Puntuación total de Norfolk QoL-DN [1]						
Estado inicial	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Semana 35			8,4 (2,1) [4,30, 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87, 1,19]	-11,3 [-16,26, -6,30]	p < 0,0001
Semana 66	58,9 (32,0)	35,6 (26,3)	13,7 (2,4) [8,92, 18,50]	-5,5 (2,4) [-10,19, -0,91]	-19,3 [-24,99, -13,53]	p < 0,0001
Conjunto de análisis completo	**N = 59**	**N = 141**	**N = 59**	**N = 141**		
Puntuación de síntomas y cambios de neuropatía						
Semana 66 [2]			8,2 [6,24, 10,12]	-0,0 [-1,92, 1,86]	-8,2 [-10,65, -5,76]	p < 0,0001
Puntuación del componente físico en SF-36						
Semana 65 [2]			-4,46 [-6,139, -2,770]	0,85 [-0,711, 2,412]	5,31 [3,195, 7,416]	p < 0,0001
Índice de masa corporal modificado						
Semana 65 [2]			-90,8 [-112,84, -68,69]	-8,1 [-28,55, 12,42]	82,7 [54,64, 110,76]	p < 0,0001

Abreviaturas: ANCOVA = análisis de covarianza; IC = intervalo de confianza; media de MC = media de mínimos cuadrados; MMRM = modelo de efectos mixtos para medidas repetidas; mNIS+7 = puntuación de alteración de la neuropatía +7 modificada; N = número de participantes en el grupo, tamaño muestral; Norfolk QoL-DN = cuestionario de calidad de vida de Norfolk – neuropatía diabética; DE = desviación estándar; EE = error estándar; TTR = transtiretina.

Notas:

* Grupo externo de placebo de otro ensayo controlado aleatorizado (NEURO-TTR).

1 Basado en un ANCOVA con un enfoque de imputación múltiple basado en referencias para datos faltantes, ajustado por la ponderación de la puntuación de propensión con efectos categóricos fijos para el tratamiento, el tiempo, la interacción entre el tratamiento y el tiempo, el estadio de la enfermedad, la mutación Val30M, el tratamiento previo, las covariables fijas para el valor en el momento basal y la interacción entre el momento basal y el tiempo. En el enfoque de imputación basado en referencias, los datos faltantes en el grupo de placebo y los datos faltantes en el grupo de tratamiento con eplontersén durante el tratamiento se imputan bajo un supuesto de falta de datos al azar dentro del grupo de tratamiento. Para un paciente en el grupo de tratamiento con eplontersén que interrumpió el tratamiento, los datos faltantes se imputaron en base al grupo de placebo.

2 Basado en un MMRM ajustado por la ponderación de la puntuación de propensión con efectos categóricos fijos para el tratamiento, el tiempo, la interacción entre el tratamiento y el tiempo, el estadio de la enfermedad, la mutación Val30M, el tratamiento previo, las covariables fijas para el valor en el momento basal y la interacción entre el momento basal y el tiempo.

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: Execerpta Medica. 1980. 88–98.

11 Orphan designation withdrawal assessment report eplontersén (Wainzua ®). Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis. 06 November 2024 EMA/OD/0000177780. EMADOC-360526170-2075265. Committee for Orphan Medicinal Products. EU/3/23/2828. Sponsor: AstraZeneca AB.

12 Delgado D, Dabbous F, Shivappa N, Mazhar F, Wittbrodt E, Shridharmurthy D, et al. Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis. 2025 Jan 16;20(1):29.

13 González-López E, López-Sainz A, et Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. Revista Española de Cardiología. 2017. 70 (11): 991-1004.

14 Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2018 May;57(5):829-837.

15 Lauppe R, Liseth Hansen J, Fornwall A, Johansson K, Rozenbaum MH, et al. Prevalence, characteristics, and mortality of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Nordic countries. ESC Heart Fail. 2022 Aug;9(4):2528-2537.

16 Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Fournier P, et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. Orphanet J Rare Dis. 2023 Nov 6;18(1):345.

17 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.

18 Descripción de la enfermedad dada por Orphanet: https://www.orpha.net

19 Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Neurology. 2004. 17 (5): 615-620.

20 Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. Muscle Nerve. 2013. 47(2):157-62.

21 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.

22 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.

23 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.

24 Ficha técnica tafamidis (Vyndaqel ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_es.pdf

25 Ficha técnica de acoramidis (Beyonttra ®). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/beyonttra-epar-product-information_es.pdf.

26 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.

27 Ficha técnica patisirán (Onpattro ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf.

28 Ficha técnica vutrisirán (Amvuttra ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_es.pdf.

29 Ficha técnica inotersén (Tegsedi ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf.

30 Ficha técnica eplontersén (Wainzua ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_es.pdf.

31 European Public Assessment Report (EPAR). International non-proprietary name: eplontersén (Wainzua ®). 30 January 2025. EMA/CHMP/515905/2024. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Procedure No. EMEA/H/C/006295/0000.

32 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wainzua.

33 Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, et al. Eplontersén for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. JAMA. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458.

34 Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersén Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018. 379(1):22-31.

35 Wixner J, Berk JL, Adams D, Polydefkis M, Conceição I, Attarian S, et al. Effects of eplontersen on symptoms of autonomic neuropathy in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: secondary analysis from the NEURO-TTRansform trial. Amyloid. 2025 Mar;32(1):29-38.

36 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 Mar;156(6):802-818.

37 Frazier KS. Antisense oligonucleotide therapies: the promise and the challenges from a toxicologic pathologist's perspective. Toxicol Pathol. 2015 Jan;43(1):78-89.

38 Zanardi TA, Korbmacher B, Boone L, Engelhardt JA, Wang Y, Burel S, et al. Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Evaluation of a 2'-(2-Methoxyethyl)-D-ribose Antisense Oligonucleotide-Triantenarry N-Acetyl-galactosamine Conjugate that Targets the Human Transmembrane Protease Serine 6. J Pharmacol Exp Ther. 2021 Apr;377(1):51-63.

39 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.

40 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.

41 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.

42 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.

43 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.

44 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.

45 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.

46 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.

47 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.

48 https://www.nice.org.uk/guidance/ta696/chpater/1-Recommendations

49 Informe de Posicionamiento Terapeútico de tafamidis (Vyndaqel®) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes adultos (ATTR-CM). Fecha de publicación: 24/02//2022. AEMPS.

50 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.

51 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.

52 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.

53 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.

54 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.

55 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.

56 Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Vutrisiran (Amvuttra ®). Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis. EU/3/18/2026.

57 Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44.

58 Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Open-Label Extension Investigators. Long-term efficacy and safety of inotersén for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. J Neurol. 2022. 269(12): 6416-6427.

59 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.

60 Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersén for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2021. 22(1):121-129.

61 Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach 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.

62 Single Technology Appraisal Eplontersén for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID6337]. Committee Papers.

63 Eplontersen solution for injection in pre-filled pen (Wainzua ®). 07 April 2025. Advice SMC2755. Scottish Medicines Consortium.

64 Eplontersén (Wainzua): Indication: For the treatment of polyneuropathy associated with stage 1 or stage 2 hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) in adults: Reimbursement Recommendation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Nov.

65 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.

66 Lange J, Richard P, Bradley N. Usability of a new disposable autoinjector platform device: results of a formative study conducted with a broad user population. Med Devices (Auckl). 2015;8:255-264.