

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-417/V1/22122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vutrisirán (Amvuttra®) indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM).

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2025

Índice

Introducción.....	1
Vutrisirán (Amvuttra®)	4
Farmacología	4
Eficacia.....	5
Seguridad.....	8
Discusión	9
Conclusión.....	16
Grupo de expertos.....	18
Anexo.....	19
Referencias.....	25

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, con las siglas ATTRv).

La TTR o prealbúmina es una proteína plasmática sintetizada fundamentalmente por el hígado y los plexos coroideos que se encuentra fisiológicamente dispuesta en forma de agregados solubles de cuatro moléculas (homotetrámero). La misma es la proteína transportadora de la hormona tiroidea tiroxina y del retinol o vitamina A^(1,2,3). Además, puede estar relacionada con la memoria, la neuroprotección y la función cognitiva^(1,2). 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 ^(4,5), en particular en el sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal, riñones y corazón.

Desde el punto de vista de su clasificación, la *International Society of Amyloidosis* (ISA) ha establecido dos formas principales de amiloidosis ATTR: la amiloidosis ATTRwt o *wyld type* y la amiloidosis ATTRh ⁽⁶⁾. 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), 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 ⁽⁷⁾. Y la ATTRh con Cardiomiopatía (CM), conocida también como Cardiomiopatía Amiloidótica Familiar (CAF). Entre las mutaciones reportadas, las mutaciones Val122Ile, Thr60Ala, Ile68Leu, y Leu111Met (en la actualidad, V142I, T80A, I88L, L131M) presentan una afectación predominantemente cardíaca ^(8, 9, 10). Los pacientes con ATTRh generalmente presentan polineuropatía, síndrome del túnel carpiano, insuficiencia autonómica, miocardiopatía y características gastrointestinales, ocasionalmente acompañadas de opacidades vítreas y/o insuficiencia renal. En cualquier caso, independientemente de la mutación, todos los pacientes suelen presentar síntomas y signos relacionados tanto con las alteraciones neurológicas como con las cardíacas a lo largo de la enfermedad.

La ATTRwt se produce sin un patrón específico de mutaciones y principalmente afecta al corazón. La edad media al diagnóstico es de 75 años, y en la mayor parte de los casos las personas afectadas son varones. Anteriormente, esta amiloidosis era conocida como Amiloidosis Sistémica Senil. Una de las principales manifestaciones es la insuficiencia cardíaca congestiva ventricular. En la ATTRwt, los síntomas cardíacos suelen estar presentes cuando los depósitos de amiloide son lo suficientemente extensos como para producir un aumento del grosor de la pared ventricular izquierda.

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 ⁽¹¹⁾. La ATTR-CM se asocia a una supervivencia más baja, con una esperanza de vida de 2-6 años desde el inicio de los síntomas en función del genotipo y estadio de la enfermedad ^(12, 13). La muerte se debe principalmente por malnutrición, caquexia, fallo renal, enfermedad cardíaca o muerte súbita. Así, la ATTR es por tanto una afección multisistémica, que tiene un efecto considerable en la independencia, la autonomía y la capacidad de los pacientes para trabajar, participar en la vida familiar y social, y llevar a cabo actividades de la vida diaria. El grado de progresión de la enfermedad está influido por el genotipo, la edad, los síntomas y la extensión de la discapacidad neurológica/cardíaca en el momento del diagnóstico.

Se trata de una enfermedad rara. La prevalencia global en la Unión Europea (UE) de ATTR estimada, según el informe de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano de vutrisirán ⁽¹⁴⁾ es de aproximadamente 1,012 pacientes /10.000 habitantes (1,7 casos /10.000 habitantes para la ATTRwt, de 0,102 casos /10.000 habitantes para la ATTRh-PN y de 0,90 /10.000 habitantes para la ATTRh-CM) ⁽¹⁵⁾. Esta estimación ha tenido en cuenta zonas endémicas con una elevada concentración de casos con ATTRh-PN como el norte de Suecia y Portugal ⁽¹⁶⁾. En España, las zonas de mayor prevalencia son las Islas Baleares y Huelva ⁽¹⁷⁾. En el informe de retirada de la designación de medicamento huérfano de acoramidis ⁽¹⁸⁾, la prevalencia global fue de 4,2 pacientes/10.000 habitantes. En cualquier caso, los datos son estimativos, ya que se estima que las prevalencias podrían ser mayores debido a los nuevos tratamientos disponibles y las técnicas de diagnóstico no invasivas.

Para el diagnóstico de la forma hereditaria de la enfermedad ⁽¹⁹⁾, 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, en particular frente a la a amiloidosis AL, causada por cadenas ligeras producidas por células plasmáticas anómalas ⁽²⁰⁾. La utilización de electrocardiografía, ecocardiograma, y la gammagrafía con trazadores óseos, biomarcadores (péptido natriurético cerebral y troponina I o T) y la resonancia magnética cardíaca; así como la identificación de una hipertrofia ventricular inexplicable u otros hallazgos, suelen aportar toda la información necesaria para el diagnóstico de la variante cardíaca o de la afectación cardíaca ⁽⁸⁾.

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 ⁽²¹⁾, 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 ⁽²²⁾.

El trasplante cardíaco también se considera una opción en pacientes seleccionados de ATTR-CM con afectación extracardiaca mínima o controlada y/o reserva funcional. Por otro lado, los riesgos asociados a un trasplante combinado de hígado y corazón se podrían asumir en pacientes muy seleccionados y con elevado riesgo de fallo cardíaco ^(23, 24).

Como tratamientos farmacológicos, el manejo de los pacientes con ATTR-CM se centra en el uso de diuréticos (principalmente diuréticos de asa, pero también diuréticos tubulares potentes como la metolazona). Los antagonistas del receptor de aldosterona pueden ser útiles, ya que son diuréticos eficaces con un mecanismo complementario al de los diuréticos de asa. El uso de la reducción de la poscarga con antagonistas del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA], antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la endopeptidasa neutra) y moduladores neurohormonales (bloqueo beta crónico a dosis altas) suele ser mal tolerado debido a la fisiología restrictiva de la miocardiopatía infiltrativa. Generalmente, se evita el uso de digoxina o bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento de ATTR-CM. Por otro lado, estos pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar fibrilación auricular concomitante, lo que requiere intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como anticoagulación sistémica para un manejo clínico óptimo.

Con todo ello, entre los tratamientos farmacológicos modificadores de la enfermedad se encuentran (Ver Tabla 1 del Anexo con las opciones terapéuticas) ⁽²⁵⁾.

1. Tratamiento estabilizador del tetrámero: tafamidis (Vyndaqel ®) ⁽²⁶⁾ 20 mg está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica, así como tafamidis 61 mg y acoramidis (Beyontra ®) ⁽²⁷⁾, que están autorizados en pacientes adultos para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM. También se ha utilizado el tratamiento fuera de Ficha Técnica (FT) con diflunisal, en pacientes refractarios o no tolerantes al tratamiento con tafamidis ⁽²⁸⁾.
2. Tratamiento silenciador, inhibidor del ARN mensajero (ARNm) de transtiretina y síntesis de proteínas: se dispone de patisirán (Onpattro ®) ⁽²⁹⁾ (ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario, siARN, por sus siglas en inglés, *small interference RNA*), para su uso por vía intravenosa (IV); de vutrisirán (Amvuttra ®) ⁽³⁰⁾ (un siARN conjugado con nucleósidos 2'-fluoro y 2'-O-metilo), para su uso por vía subcutánea (SC); de inotersén (Tegsedí ®) ⁽³¹⁾ (oligonucleótido antisentido, ASO, por sus siglas en inglés, *Antisense Oligonucleotide*), cuya vía de administración es la SC; y de eplontersén ⁽³²⁾, otro ASO, de administración SC. Los cuatro están indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con PN en estadios 1 o 2.

Vutrisirán (Amvuttra®), el medicamento objeto de evaluación, ha sido además autorizado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante en pacientes adultos con CM. En consecuencia, su indicación abarca tanto a pacientes con ATTRh-PN (estadio 1-2) como con ATTR-CM. Así, tafamidis 61 mg y acoramidis se consideran comparadores con indicación compartida con vutrisirán en ATTR-CM (Ver Tabla 1 del Anexo). El resto de los tratamientos están autorizados en pacientes con ATTRh-PN, y por lo tanto no se consideran comparadores relevantes para la indicación más recientemente autorizada de vutrisirán. Según el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP, del inglés, *Committee of Orphan Medicinal Products*), hasta la fecha, no existe ningún medicamento autorizado en la Unión Europea (UE) que cubra la totalidad de la población incluida en la indicación terapéutica de vutrisirán. El COMP reconoció en este informe que el 25 % de los pacientes presentan síntomas tanto de PN como de CM.

Vutrisirán (Amvuttra®)

Vutrisirán (Amvuttra®) está indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2 (ATTRh-PN). Además, vutrisirán ha sido autorizado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM (ATTR-CM) ^(30, 33), y es en esta segunda indicación donde se lleva a cabo la evaluación de vutrisirán

La dosis recomendada de vutrisirán es de 25 mg administrados mediante inyección SC una vez cada 3 meses. Se recomienda el aporte complementario de aproximadamente 2500 UI a 3000 UI de vitamina A al día, como máximo, a los pacientes tratados con vutrisirán.

Los datos disponibles con vutrisirán en pacientes con clase IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y en pacientes de clase III de la NYHA y estadio III del *National Amyloidosis Centre* (NAC) son limitados. Sin embargo, si los pacientes en tratamiento con vutrisirán progresan a estos estadios, los datos disponibles sugieren que los pacientes pueden seguir en tratamiento.

Si se omite una dosis, se debe administrar vutrisirán lo antes posible. Se deberá reanudar la administración cada 3 meses después de la dosis administrada más recientemente.

Vutrisirán se administra en dosis fija y no requiere ajuste de dosis en ningún tipo de paciente, lo que incluye a pacientes ≥ 65 años, pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1 x límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] >1 x LSN o bilirrubina total $>1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST) o moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST), y pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de ≥ 30 a <90 ml/min/1,73 m²). Vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave ni en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal, y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial. No se han establecido la seguridad y eficacia de vutrisirán en niños o adolescentes menores de 18 años.

Vutrisirán dispone de una autorización estándar desde septiembre de 2022 en su indicación previa en pacientes con PN y en junio de 2025 recibió la extensión de autorización en pacientes con CM ⁽³³⁾. Fue inicialmente designado medicamento huérfano en mayo de 2018, y tras la solicitud de autorización y revisión de nuevos datos por parte del COMP, la solicitud ha sido mantenida ⁽¹⁴⁾.

Farmacología

Vutrisirán es un siARN pequeño bicatenario y estabilizado químicamente que está dirigido de forma específica contra el ARNm de TTR nativa y/o sus variantes, unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de *N*-acetilgalactosamina (NAcGal) para facilitar la entrada del siARN en los hepatocitos.

A través de un proceso natural denominado interferencia por ARN, vutrisirán produce la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado, lo que da lugar a una reducción de los niveles séricos de la proteína TTR amiloidogénica nativa y de sus variantes, reduciendo así el depósito de amiloide TTR en los tejidos.

A nivel farmacodinámico, en *HELIOS-A*, la TTR sérica media descendió rápidamente tan pronto como en el día 22, con una reducción media de la TTR cercana al estado estacionario del 73 % en la semana 6. Con la administración repetida de 25 mg una vez cada 3 meses, la reducción media de la TTR sérica al cabo de 9 y 18 meses de tratamiento fue del 83 % y el 88 %, respectivamente. Se observaron reducciones de la TTR similares, independientemente del genotipo (V30M o no V30M), uso previo de estabilizadores de la TTR, peso, sexo, edad o raza.

Eficacia

Estudio pivotal

Diseño

La eficacia de vutrisirán (en ATTR-CM) se ha demostrado en un ensayo clínico (EC) de fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*HELIOS-B*)⁽³⁴⁾, en pacientes adultos con ATTR-CM. El EC contuvo un periodo de selección, un periodo de aleatorización doble ciego y un periodo de extensión de hasta 2 años. Los pacientes fueron aleatorizados (n = 654) en una proporción de 1:1 para recibir 25 mg de vutrisirán por vía SC una vez cada 3 meses o placebo durante un periodo de 36 meses. Se dispone de datos de seguimiento a largo plazo, 42 meses⁽³⁵⁾. Durante el periodo de extensión los pacientes recibieron la misma dosis de vutrisirán administrado por vía SC. La fecha de corte de datos del análisis principal se llevó a cabo el 8 de Mayo de 2024.

A los pacientes que tomaban tafamidis al inicio del estudio (subgrupo de tafamidis de base) se les alentó, si se consideraba apropiado, a continuar tomando tafamidis durante todo el estudio. Al estado basal, el 40 % de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con tafamidis.

La aleatorización al tratamiento se estratificó en función del uso basal de tafamidis, el tipo de enfermedad ATTR (amiloidosis ATTRwt o ATTRh), la gravedad basal de la enfermedad (clase I o II según la clasificación de la NYHA) y la edad (< 75 años frente a todas las demás edades).

La variable primaria de la eficacia fue una variable compuesta de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes (hospitalizaciones por causas CV y visitas a urgencias por insuficiencia cardiaca, IC) durante el periodo de tratamiento doble ciego de hasta 36 meses, evaluado en la población global y en la población en monoterapia (definida como los pacientes que no habían recibido tafamidis en el momento basal del estudio, y recibían solo vutrisirán en monoterapia). El análisis en la población en monoterapia permite aislar el posible efecto del tratamiento concomitante con tafamidis, que podría sesgar los resultados observados en la población global.

Los efectos del tratamiento con vutrisirán sobre la capacidad funcional, el estado de salud y la calidad de vida comunicados por el paciente y la gravedad de los síntomas de IC se estudiaron con las siguientes variables secundarias (confirmatorias): cambio desde el momento basal hasta el mes 30 en la prueba de la marcha de 6 minutos (6-MWT), cambio en la puntuación general del cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ-OS, del inglés, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary Score*) y cambio de clase según la NYHA, respectivamente. El KCCQ-OS se compone de cuatro dominios que incluyen síntomas totales (frecuencia de síntomas y carga de síntomas), limitación física, calidad de vida y limitación social. La puntuación del resumen general y las puntuaciones de los dominios van de 0 a 100, representando las puntuaciones más altas un mejor estado de salud. Además de estas variables también se evaluó la mortalidad por todas las causas hasta los 42 meses de tratamiento. En la variable principal compuesta y en las secundarias clave se llevó a cabo una estrategia de multiplicidad para controlar el error de tipo 1. Se evaluaron otras variables secundarias exploratorias que se consideran informativas y de soporte.

Resultados

Con respecto a las características basales y datos demográficos de los pacientes al inicio del estudio, estos estaban generalmente balanceados y eran similares entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes era de 77 años (intervalo de 45 a 85 años) y el 92 % eran hombres. El 85 % de los pacientes eran caucásicos, el 7 % de raza negra o afroamericanos y el 6 % asiáticos. El 89 % de los pacientes presentaba amiloidosis ATTRwt y el 11 % amiloidosis ATTRh. Según la clasificación de la NYHA, el 15 % de los pacientes presentaba clase I, el 77 % clase II y el 8 % clase III y estaban en el estadio 1 o 2 de la enfermedad ATTR según el NAC. El 35,5 % de los pacientes presentaban PN. La única característica que no estaba balanceada entre brazos fue un nivel medio de NT-proBNP más alto en el grupo de vutrisirán (2020,50 ng/L) en comparación con el grupo placebo (1801,00 ng/L), que se debió principalmente a un desequilibrio en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán. Además, dentro de los pacientes que recibían vutrisirán, el subgrupo de pacientes que no recibió tafamidis de base presentaban una mayor gravedad de la enfermedad con respecto a los que recibían tafamidis de base (un porcentaje más bajo de pacientes de la clase NYHA clase I, 6,8 % frente a 22 %, respectivamente), una distancia 6-MWT al inicio más baja (367,808 y 384,918 metros, respectivamente), menor puntuación KCCQ-OS (70,11 y 76,4, respectivamente) y una mediana de NT-proBNP mayor (2128,00 y 1759,00 g/mL, respectivamente) y había una mayor proporción de pacientes procedentes de Estados Unidos (2,6 %).

Vutrisirán produjo reducciones estadísticamente significativas del riesgo de mortalidad por todas las causas y de acontecimientos CV recurrentes en comparación con placebo en las poblaciones global y en monoterapia del 28,2 % (HR = 0,718; IC 95 %: 0,555; 0,929; valor de p = 0,0118) y el 32,8 %, respectivamente (HR = 0,672; IC 95 %: 0,487; 0,929; valor de p = 0,0162). Ver Tabla 2 del Anexo. Las curvas de Kaplan Meier de la variable compuesta comenzaron a separarse aproximadamente entre los 6 y los 9 meses, y entre los 15 y 18 meses en la población general y en la población tratada con monoterapia con vutrisirán, respectivamente.

El trasplante cardíaco y la colocación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo se trataron como muerte. Pero los eventos por trasplante y dispositivos contribuyeron ligeramente a la mortalidad con respecto a las muertes reales. Las muertes tras la interrupción del estudio se incluyen en el análisis del componente de mortalidad por todas las causas.

Ambos componentes de la variable primaria compuesta contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento en la población global y en la población en monoterapia (Tabla 2 del Anexo). Aproximadamente, el 77 % de todas las muertes en *HELIOS-B* fueron por causas CV. La tasa de muertes por causas CV y no CV fue menor en los pacientes tratados con vutrisirán que en los tratados con placebo. Del número total de acontecimientos CV, el 87,9 % fueron hospitalizaciones por causas CV y el 12,1 % fueron visitas a urgencias por IC. En la Figura 1 del Anexo se presenta una curva de Kaplan-Meier que indica el tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento CV o la mortalidad por todas las causas.

En la población general, el tratamiento con vutrisirán redujo el riesgo de mortalidad por cualquier causa en un 30,6 % en comparación con placebo (HR = 0,694; IC del 95 %: 0,490, 0,982; valor de p = 0,0389). En el subgrupo de monoterapia con vutrisirán, el tratamiento con vutrisirán redujo numéricamente el riesgo de mortalidad por cualquier causa en un 29,5 % en comparación con placebo (HR = 0,705; IC del 95 %: 0,467, 1,064; valor de p = 0,1179). En la población general, en el análisis de eventos CV recurrentes, incluyendo hospitalizaciones por causas CV y consultas urgentes por IC, el tratamiento con vutrisirán redujo el riesgo de eventos CV en un 26,7 % en comparación con placebo (HR = 0,733; IC del 95 %: 0,610, 0,882; p = 0,0010). En el subgrupo de monoterapia con vutrisirán, este redujo el riesgo de eventos CV en un 32,4 % en comparación con placebo (HR = 0,676; IC del 95 %: 0,533, 0,857; valor de p = 0,0012).

En el análisis de sensibilidad del cociente de victorias, el estado de supervivencia obtenido tras la interrupción del estudio se incluyó en las comparaciones jerárquicas. Un cociente de victorias > 1 representa un resultado favorable para vutrisirán. El cociente de victorias en la población general fue de 1,39 (valor de p = 0,0088), lo que indica una reducción de la mortalidad por cualquier causa y de los eventos CV recurrentes en el grupo de vutrisirán en

comparación con placebo. Se observó un efecto consistente en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán (cociente de victorias: 1,51; valor de $p = 0,0089$).

El resto de los análisis de sensibilidad y otros adicionales presentados para la variable principal compuesta fueron consistentes y respaldaron los resultados del análisis principal del efecto del tratamiento con vutrisirán en comparación con placebo.

Se observó un efecto del tratamiento estadísticamente significativo a favor de vutrisirán en las variables secundarias clave, en particular, en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, la puntuación en KCCQ-OS y el mantenimiento de clase (estabilización) o mejora según la NYHA, tanto en la población global como en la población en monoterapia (Tabla 3 del Anexo). En el mes 30, en la población general, la diferencia media por mínimos cuadrados en la 6-MWT entre el brazo vutrisirán y el brazo placebo fue de 26,46 m; valor de $p = 0,00008$, con resultados consistentes en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán (32,09 m; valor de $p = 0,0005$). Hubo que esperar al mes 12-18 para observar el efecto. En el mes 30, en la población general, la diferencia media de mínimos cuadrados en la puntuación KCCQ-OS fue de 5,80 puntos; valor de $p = 0,0008$. La diferencia fue mayor (8,69 puntos, valor de $p = 0,0003$) en el grupo de monoterapia con vutrisirán... El efecto del tratamiento en la puntuación en KCCQ-OS fue consistente en todas las puntuaciones de los cuatro dominios. En el mes 30, vutrisirán produjo una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes que mostraron estabilidad (sin cambios en la clase NYHA) o mejoría en comparación con placebo en la población general (diferencia ajustada = 8,7 %, IC del 95 %: 1,3; 16,1; valor de $p = 0,0217$), con resultados consistentes observados en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán (diferencia ajustada = 12,5 %; IC del 95 %: 2,7; 22,2; valor de $p = 0,0121$).

En el análisis de la variable secundaria de la mortalidad por todas las causas, que incluyó datos hasta el mes 42, teniendo en cuenta el periodo doble ciego y hasta 6 meses adicionales de datos de supervivencia para todos los pacientes, vutrisirán produjo una reducción del 35,5 % del riesgo de muerte con respecto al placebo en la población global (HR = 0,645; IC del 95 %: 0,463; 0,898; valor de $p = 0,0098$), y una reducción del 34,5 % en la población en monoterapia (HR = 0,655; IC del 95 %: 0,440; 0,973; valor de $p = 0,0454$).

Con respecto a las variables exploratorias, en la población global el análisis del tiempo hasta un primer evento CV o mortalidad por cualquier causa, mostró un HR = 0,716 (IC del 95 %: 0,566; 0,905; valor de $p = 0,0062$) con una reducción del riesgo del 28,4 %; y en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán, el tratamiento con vutrisirán redujo el riesgo de un primer evento CV o de mortalidad por cualquier causa en un 35,6 % en comparación con placebo (HR = 0,644; IC del 95 %: 0,479; 0,867; valor de $p = 0,0043$). En la población global, el 77,3 % de los pacientes del grupo de vutrisirán no mostró progresión en el estadio de amiloidosis NAC ATTR al mes 30, en comparación con el 61,2 % de los pacientes del grupo placebo (diferencia ajustada: 16,1; IC del 95 %: 8,1; 24,2; valor de $p = 0,000079$). Se observaron resultados consistentes en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán (diferencia ajustada: 14,8; IC del 95 %: 3,7; 26,0, valor de $p = 0,0112$). En el mes 30, vutrisirán mejoró la calidad de vida relacionada con la salud general autoinformada por los pacientes, según la evaluación del cambio con respecto al valor inicial en la puntuación del índice EQ-5D-5L, en comparación con placebo en la población general (diferencia media por mínimos cuadrados [Error Estándar de la Media, EEM]: 0,0308 [$\pm 0,0111$]; valor de $p = 0,0056$), con resultados consistentes observados en el subgrupo de monoterapia con vutrisirán. En el mes 30, el resultado del cuestionario Norfolk QoL-DN resultó en una mejorada la calidad de vida relacionada con la salud general con vutrisirán en comparación con placebo en la población global (diferencia media por mínimos cuadrados [EEM]: -5,3 [$\pm 1,4$]; valor de $p = 0,0001$, modelo MMRM). La magnitud del efecto fue mayor en el grupo de monoterapia con vutrisirán (-7,5 [$\pm 1,9$]; valor $p = 0,0001$).

Análisis de subgrupos

Los resultados del análisis de subgrupos para la variable principal compuesta mostraron una respuesta favorable a vutrisirán en todos los subgrupos preespecificados de la población global y de la población en monoterapia, en particular en función de la edad, uso de tafamidis al estado basal (población global), subtipo de enfermedad (ATTRh o

ATTRwt), clase NYHA (I/II vs III), niveles basales de NT-proBNP (≤ 2000 frente a >2000 pg/ml). Los análisis en función de la región mostraron también resultados consistentes en EU y otras regiones ⁽³⁶⁾.

En el subgrupo de pacientes en tratamiento de base con tafamidis, vutrisirán produjo una reducción numérica del 21,5 % del riesgo de mortalidad por todas las causas y de acontecimientos CV recurrentes con respecto al placebo (HR = 0,785; IC del 95 %: 0,511; 1,207; valor de p = 0,27). Esta diferencia no es estadísticamente significativa en contraste con el subgrupo que no recibió tafamidis de base, reducción del 32,8 % (HR = 0,672; IC del 95 %: 0,487; 0,929). Por lo general, en el subgrupo de pacientes con tafamidis de base, aunque el efecto observado en la población global fue consistente, las diferencias fueron menores en este subgrupo.

En los pacientes con ATTRh, los análisis revelaron la eficacia de vutrisirán en monoterapia pero no en la población global, en estos pacientes con ATTRh (n = 76) el HR fue de 0,922; IC del 95 %: 0,494; 1,724. Los resultados indicaban incluso peores resultados con vutrisirán que con placebo en los pacientes pretratados con tafamidis, por lo que en este subgrupo los resultados son inciertos, probablemente debido al tamaño de la muestra que es pequeño en pacientes con ATTRh. Además, en los pacientes con daño cardíaco avanzado tampoco se observó un efecto estadísticamente significativo de vutrisirán (NYHA III, n = 62; HR = 0,681, IC del 95 %: 0,330; 1,406) frente a los pacientes de clase I/II (HR = 0,727; IC del 95 %: 0,552; 0,958). No obstante, en estos dos últimos subgrupos, el número de pacientes era limitado, por lo que los resultados hay que interpretarlos con cautela.

Seguridad

El perfil de seguridad de vutrisirán se ha realizado a partir de los datos de los EC de fase 3 aleatorizados y controlados: *HELIOS-A* y *HELIOS-B*. El perfil reportado de EA en *HELIOS-B* es similar al ya reportado en *HELIOS-A*.

En *HELIOS-B*, la duración media de exposición ha sido de 35,78 meses, con una exposición acumulativa de 833,9 pacientes-año. Dosecientos ochenta y siete (78,8 %) de los pacientes han estado expuestos a una duración ≥ 30 meses. Los eventos adversos (EA) observados fueron los esperados en esta población diana y con esta enfermedad subyacente. El porcentaje de pacientes con EA tras el tratamiento (12,6 % con vutrisirán, 14,0 % con placebo) o EA que llevaron a la interrupción del medicamento (3,1 % con vutrisirán, 4,0 % con placebo) fue menor en el grupo de vutrisirán que en el grupo placebo. El porcentaje de pacientes con EA que el investigador considero relacionados fue bajo, (41 [12,6 %] con vutrisirán y 46 [14,0%] con placebo), y con respecto al porcentaje de EA graves (EAG) que el investigador consideró relacionados con el medicamento en estudio fue bajo en ambos brazos (2 [0,6 %] con vutrisirán; 1 [0,3 %] con placebo). Se notificaron menos casos de muerte en el brazo de vutrisirán (49 pacientes, 15,0 %) que en el grupo placebo (63 pacientes, 19,2 %) durante el periodo doble ciego de *HELIOS-B*. El investigador no consideró ninguna muerte relacionada con el medicamento en estudio.

Los EA más frecuentemente notificados en el conjunto de seguridad han sido reacciones en la zona de inyección (lo cual incluye los siguientes síntomas como hematomas, eritema, dolor, prurito, y calor), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre. Con respecto a los datos de seguridad procedentes de *HELIOS-A*, en FT se eliminaron como EA frecuentes la disnea, la artralgia y el dolor en las extremidades. En *HELIOS-B*, los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 20 % de los pacientes) en el brazo placebo y vutrisirán fueron IC (39,0 % frente a 31,0 %), COVID-19 (30,2 % frente a 26,7 %) y fibrilación auricular (20,7 % frente a 21,2 %).

EA de especial interés:

- Reacciones en el sitio de inyección: se notificaron en 7 (2,1%) pacientes del grupo de vutrisirán y en 8 (2,4%) pacientes del grupo placebo. Todas estos EA fueron leves, transitorios y no graves; ninguno obligó a suspender el medicamento.
- EA cardíacos: en comparación con el placebo, menos pacientes del grupo de vutrisirán notificaron EA en la categoría de trastornos cardíacos (69,6 % vutrisirán, 73,8 % placebo), la categoría de IC (49,4 % vutrisirán, 59,8 %

placebo) y la categoría de arritmia cardíaca (42,9 % vutrisirán, 46,3 % placebo). El porcentaje de pacientes con EA en la categoría de prolongación del intervalo QT/Torsade de Pointes fue similar entre los grupos de tratamiento (16,9 % vutrisirán, 17,7 % placebo). No se informaron eventos confirmados de Torsade de pointes.

- EA y parámetros hepáticos: la proporción de EA hepáticos durante *HELIOS-B* fue similar entre el brazo de vutrisirán (56 [17,2%] pacientes) y el brazo placebo (62 [18,6%] pacientes). La proporción de pacientes con elevaciones de ALT (>Límite Superior de la Normalidad (LSN) y $\leq 3 \times$ LSN) durante *HELIOS-B* fue mayor en el grupo de vutrisirán (97 pacientes [29,8%]) en comparación con 78 pacientes [23,8%] en el grupo placebo). El riesgo potencial de aumento de ALT se incluyó en la sección 4.8 de la FT. Todos los pacientes tratados con vutrisirán con elevaciones leves de ALT fueron asintomáticos y la mayoría presentó normalización de los niveles de ALT con la continuación de la administración.

- EA renales: se notificaron EA renales graves en una proporción similar de pacientes en los grupos de placebo y de vutrisirán. Ningún EA renal se consideró relacionado con el medicamento en estudio.

- Neoplasias malignas: las neoplasias malignas observadas no mostraron un patrón y fueron similares en cuanto a la naturaleza y los tipos de neoplasias malignas notificadas en la población general de este grupo de edad. En *HELIOS-B*, un total de 30 (9,2%) pacientes del grupo de vutrisirán notificaron algún EA de tumores malignos o no especificados, en comparación con 45 (13,7%) pacientes del grupo placebo; ninguno se consideró relacionado con el medicamento. Los datos de seguridad preclínica no han sugerido ningún problema de carcinogenicidad.

Inmunogenicidad: en los estudios *HELIOS-A* y *HELIOS-B*, 4 (3,3 %) y 1 (0,3 %) pacientes tratados con vutrisirán, respectivamente, presentaron anticuerpos antifármaco (AAF). En ambos estudios, los títulos de AAF fueron bajos y transitorios, sin signos de que tuvieran efectos en la eficacia clínica, el perfil de seguridad o el perfil farmacocinético o farmacodinámico de vutrisirán.

Discusión

La ATTR-CM es una enfermedad letal de rápida progresión. En el caso de la ATTRh, se han desarrollado varios tratamientos en los últimos 5 años, y el campo está en rápido crecimiento. Sin embargo, en ATTR-CM existen menos medicamentos disponibles, y vutrisirán es el único siARN desarrollado para pacientes con ATTR-CM, una enfermedad con alta necesidad médica debido a su alta morbilidad y mortalidad.

La eficacia y seguridad de vutrisirán en 654 pacientes con ATTR-CM ha sido estudiada a través del *HELIOS-B*, un EC de fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó en su mayor parte (89 %) pacientes con amiloidosis ATTRwt y un 11 % de los pacientes con amiloidosis ATTRh. Se considera que los pacientes fueron representantes de la vida real de la enfermedad con una CM sintomática de leve a moderada, además la población de la UE estaba bien representada (61,8 %).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio II-III de la NYHA. Se excluyeron únicamente aquellos pacientes que, además de estadio III NYHA presentaban estadio 3 de la clasificación del NAC, lo que afectó a un número muy reducido de casos ($n = 3$)⁽³⁵⁾. No obstante, la información sobre la eficacia y la seguridad en pacientes en una etapa avanzada (clase IV de la NYHA o clase III NAC 3) de la enfermedad es limitada. Tanto tafamidis como acoramidis presentan menor evidencia en enfermedad avanzada, con resultados menos favorables en pacientes con clase III de la NYHA⁽³⁷⁾. Parte de la información sobre la seguridad de los pacientes en etapa avanzada se obtuvo a partir de pacientes con deterioro durante el estudio. Si los pacientes continuaron el tratamiento, los datos preliminares no plantearon problemas de seguridad; sin embargo, actualmente, no se justifica la extrapolación de los resultados a pacientes con IC en etapas avanzadas por la falta de resultados; tampoco el inicio de vutrisirán en pacientes en estas etapas avanzadas de la enfermedad; y tampoco el mantenimiento del tratamiento con vutrisirán en pacientes con deterioro durante el tratamiento.

Los brazos de tratamiento estaban balanceados. Entre las características basales de la población que estuvieron más desequilibradas en el conjunto de ambos brazos, cabe mencionar la mayor proporción de pacientes hombres (92 %) y una mayor representación de pacientes en clase NYHA-II (77 %). La mutación más frecuente en la población incluida fue la V122I⁽³⁴⁾. Por otro lado, la exclusión de pacientes con TFGe <30 mL/min/1.73 m² no afectó de forma relevante a los resultados, es una exclusión frecuente en los pacientes incluidos en estos ensayos.

Teniendo en cuenta que la ATTR-CM es una enfermedad rara, el tamaño de la base de datos de eficacia y seguridad se considera adecuado. En la población general, los pacientes que recibieron vutrisirán presentaron una reducción estadísticamente significativa en la variable primaria compuesta del 28,2 % en el riesgo de mortalidad por cualquier causa y de eventos CV recurrentes, en comparación con placebo (HR = 0,718; IC del 95 %: 0,555; 0,929; valor de p = 0,0118). En el subgrupo de monoterapia con vutrisirán, los pacientes que recibieron vutrisirán presentaron una reducción estadísticamente significativa del 32,8 % en el riesgo de mortalidad por cualquier causa y de eventos CV recurrentes, en comparación con placebo (HR = 0,672; IC del 95 %: 0,487; 0,929; valor p = 0,0162). En las variables secundarias clave, relacionadas con la calidad de vida y la capacidad de ejercicio (mejora en la prueba de marcha 6-MWT, puntuación en escala de calidad de vida KCCQ-OS, y mejora en la escala de cardiopatía NYHA), la eficacia de vutrisirán frente al brazo placebo, tanto en la población general como en la población en monoterapia fue consistente y estadísticamente significativa. Estos resultados dependen tanto de los efectos cardiovasculares como neurológicos. Los análisis adicionales en variables exploratorias no indicaron que la eficacia sobre la PN tuviera un impacto relevante en los resultados generales.

No obstante, existe incertidumbre sobre la interpretación de los resultados en pacientes que reciben tratamiento de base con tafamidis y sobre cómo administrar vutrisirán. Tanto tafamidis como vutrisirán presentan un beneficio comprobado en los pacientes con amiloidosis ATTR en cuanto a mortalidad y tasa de hospitalización por causas CV. En el subgrupo de pacientes que recibieron tafamidis como tratamiento de base, los resultados de la eficacia de vutrisirán frente a placebo fueron numéricamente consistentes con los del subgrupo de monoterapia con vutrisirán para la mayoría de las variables de eficacia analizadas. Sin embargo, por regla general, la magnitud del efecto fue menor y de menor relevancia clínica. Los análisis en este subgrupo no se predefinieron en una estrategia de pruebas confirmatorias, y la superioridad de la eficacia en este subgrupo no fue una hipótesis que se evaluara por separado. Tampoco una comparación de la eficacia con el subgrupo de monoterapia con vutrisirán se puede llevar a cabo debido a las diferencias relevantes en las características basales entre el subgrupo de monoterapia con vutrisirán y el subgrupo con tafamidis de base. Por lo tanto, no es posible concluir una superioridad estadísticamente significativa y clínicamente relevante de vutrisirán como tratamiento adicional a tafamidis (co-administración de ambos medicamentos) o en monoterapia.

Tanto a nivel de población general como en la población que recibió vutrisirán en monoterapia, se observaron efectos similares con la variable principal compuesta en todos los subgrupos preespecificados (edad <75/>75 años, uso tafamidis al inicio del estudio, ATTR wt/hereditaria, NYHA I-II/III y niveles de NT-proBNP al inicio del estudio <2000pg/ml / >2000pg/ml). La eficacia en pacientes con wtATTR fue convincente, por el contrario, la incertidumbre se relacionó particularmente con los pacientes con hATTR que ya recibían tafamidis al estado basal. En este pequeño subgrupo, los resultados fueron incluso numéricamente favorables al placebo sobre vutrisirán para varios criterios de valoración evaluados. Debido al bajo número de resultados en estos subgrupos, se debe interpretar con cautela, ya que no es posible concluir si estos pacientes se benefician de la administración de vutrisirán además de tafamidis. Los análisis post hoc indicaron que los pacientes con deterioro clínico con tafamidis tendían a obtener un mayor beneficio que aquellos que parecían clínicamente estables. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto.

Independientemente de esto, los resultados en la población general y en la población en monoterapia con vutrisirán proporcionan evidencia suficiente de una eficacia clínicamente relevante de vutrisirán.

Una reducción significativa de la proteína TTR mediante un mecanismo de acción específico podría ser indicativo de un beneficio clínico para los pacientes con ATTR⁽³⁸⁾. 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 solos podrían justificar el beneficio de estos pacientes. A nivel farmacodinámico, la administración de vutrisirán resultó en una reducción rápida y sostenida del TTR en pacientes con amiloidosis ATTR con CM. La mediana de reducción porcentual del TTR con respecto al valor inicial fue del 69,0 % en la semana 6 y del 68,6 % en el mes 3. Se observó una reducción adicional del TTR con la administración repetida cada 3 meses. En el mes 30, la mediana de reducción porcentual del TTR con respecto al valor inicial fue del 86,8 % en el grupo de vutrisirán y del 7,9 % en el grupo placebo. El efecto de vutrisirán sobre la PD a lo largo del tiempo fue similar entre *HELIOS A* y *HELIOS B*. En general, se ha observado una reducción duradera y estable de la TTR con las correspondientes reducciones secundarias de vitamina A, alcanzándose el 99 % de los valores de estado estacionario previstos para el mes 18. Con respecto a tafamidis o acoramidis, el mecanismo de acción de dichos medicamentos es diferente, con los estabilizadores, el cambio se observa como un incremento de la TTR sérica, porque se encargan de estabilizar el tetrámero no de descomponerlo, y en el caso del siARN se observa como una reducción marcada y sostenida porque se silencia la producción. Además, no todos los estudios miden TTR en los mismos puntos temporales, lo cual hace difícil comparar el estado estacionario entre fármacos.

Se observó un retraso en las medidas del efecto en algunos de los criterios de valoración investigados. Si bien se observó un efecto beneficioso sobre la hospitalización cardiovascular y el KCCQ-OS poco después del inicio del tratamiento, el beneficio sobre la capacidad funcional (6-MWT) o un beneficio numérico sobre la mortalidad por cualquier causa tardó varios meses en manifestarse, y esto también se ha observado con otros medicamentos como acoramidis. Tras analizar el patrón de las curvas KM de la mortalidad por cualquier causa y eventos CV se observó que comenzaba a haber una divergencia de las curvas entre el 6º y del 9º mes. El cruce de las curvas en los primeros momentos señala la necesidad de una interpretación cautelosa de los resultados en los puntos temporales posteriores.

Vutrisirán mostró un perfil de seguridad consistente con la enfermedad y las comorbilidades esperadas para la población objetivo del estudio ATTR-CM. Los datos de seguridad proceden del EC pivotal, donde han estado expuestos 287 participantes con ATTR-CM a vutrisirán 25 mg administrados mediante inyección SC una vez cada 3 meses, al menos ≥ 30 meses.

Se notificaron más EA en el brazo placebo que con vutrisirán (12,6 % con vutrisirán, 14,0 % con placebo), así como EA que llevaron a la interrupción del tratamiento (3,1 % con vutrisirán, 4,0 % con placebo). Lo mismo ocurrió con los casos notificados de fallecimientos (vutrisirán 15,0 %; placebo, 19,2 %), sin estar relacionada ninguno con el tratamiento. En general, no se observaron problemas de seguridad relacionados con eventos cardíacos, e incluso se notificaron menos en el brazo de vutrisirán (69,6 % con vutrisirán, 73,8 % con placebo). En base a los datos del estudio clínico, los EA más frecuentemente notificados en el conjunto de seguridad han sido reacciones en la zona de inyección (lo cual incluye los siguientes síntomas como hematomas, eritema, dolor, prurito, y calor), elevación de ALT y aumento de la FA en sangre. Las reacciones en la zona de inyección se justifican por la vía de administración, y el aumento de enzimas hepáticas podría indicar disfunción o daño hepático ya que la amiloidosis puede causar depósitos de amiloide en el hígado.

En el tratamiento de las amiloidosis por transtiretina ATTRh/wt, 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. No obstante, 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 los que presentan una afectación cardíaca como es el caso.

El trasplante cardíaco, es una opción en pacientes seleccionados jóvenes y sin afectación extracardiaca avanzada en el caso de la amiloidosis ATTRh-CM y en los pacientes con ATTRwt, en pacientes con buena reserva funcional. La supervivencia es muy favorable en los estudios más recientes con supervivencias a los 5 años de hasta el 86-90 % de los pacientes, y con una recurrencia de la amiloidosis en el injerto ausente en la mayoría de los casos (^{39, 40, 41, 42, 43}). Estas supervivencias son mayores que las registradas antiguamente (46 %) (⁴⁴), en mayor medida debido a que el trasplante se llevaba a cabo sin terapias complementarias y porque la gestión de los trasplantes ha evolucionado. En este sentido, cabe mencionar que la disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad ha reducido la necesidad de trasplante cardíaco, pero no se ha eliminado como opción en fases avanzadas. Por otro lado, el trasplante combinado, es útil en variantes con PN o manifestaciones multisistémicas.

En los pacientes con amiloidosis con cardiopatía, existen algunos tratamientos farmacológicos para el manejo de la insuficiencia cardíaca con fines sintomáticos o de soporte pero que no están específicamente indicados. Se trata de los diuréticos de asa (como la furosemida, la torasemida y la bumetanida) y los diuréticos tubulares potentes como la metolazona; así como los antagonistas de la aldosterona (como la espironolactona y la eplerenona). Los pacientes también pueden recurrir a medicamentos para el control de la fibrilación auricular o taquiarrítmicas, así como medicamentos para la prevención del tromboembolismo con anticoagulantes.

Entre los medicamentos modificadores de la enfermedad, 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 en ATTR-CM procede del EC *ATTR-ACT* (⁴⁵), un EC multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo y de fase 3, donde 441 pacientes con ATTR-CM hereditaria o wt fueron tratados en una proporción de 2:1:2 para recibir 80 mg de tafamidis, 20 mg de tafamidis o placebo durante 30 meses. La dosis aprobada de tafamidis 61 mg es bioequivalente a la dosis de tafamidis meglumina 80 mg evaluada en el estudio fase 3 doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado para esta indicación. Aunque el estudio *ATTR-ACT* al inicio usó las dosis de tafamidis meglumina 20 y 80 mg, durante la fase de extensión abierta del estudio, en julio de 2018, se firmó una adenda al protocolo a partir de la cual, todos los pacientes pasaron a recibir tafamidis 61 mg. A las autoridades reguladoras se les aportó toda la documentación relativa, incluyendo estudios de bioequivalencia, como queda recogida en el EPAR. La asignación al tratamiento se estratificó por la presencia o ausencia de un genotipo TTR variante, así como por la gravedad de la enfermedad basal (clase de la NYHA). La mediana de edad de los pacientes fue de 75 y 74 años en el brazo tafamidis frente a placebo, el 91,3 % y el 88,7 % eran hombres respectivamente, las variables en el genotipo eran ATTRh el 24 % y ATTRwt el 76 % en ambos brazos. Los pacientes presentaban en su mayoría clase funcional NYHA II y III (clase II: 61 % tafamidis frente a 57 % placebo; y 30 % tafamidis frente a 36 % placebo). En el análisis principal, se evaluó jerárquicamente la mortalidad por cualquier causa, seguida de la frecuencia de hospitalizaciones por causas CV según el método de F-S. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la variación desde el inicio hasta el mes 30 en 6-MWT y la puntuación en el KCCQ-OS. Este análisis demostró una reducción significativa (valor de $p = 0,0006$) en la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas CV en el grupo de dosis de 20 mg y 80 mg de tafamidis agrupado frente a placebo utilizando el método F-S. El análisis de los componentes individuales del análisis principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas CV) también demostró reducciones significativas para tafamidis frente a placebo. Tafamidis se asoció con una menor mortalidad por cualquier causa que el placebo (78 de 264 [29,5%] frente a 76 de 177 [42,9%]; HR = 0,70; IC del 95%: 0,51 a 0,96; y una menor tasa de hospitalizaciones por causas CV (tafamidis 138 de 264 [52,3 %] frente a 107 de 177 [60,5 %] con una razón de riesgos relativos de 0,68 (0,48 al año frente a 0,70 al año; IC del 95%: 0,56 a 0,81). A los 30 meses, tafamidis también se asoció con una menor tasa de disminución de la distancia recorrida en la 6-MWT (valor de $p < 0,001$) y una menor tasa de disminución de la puntuación del KCCQ-OS (valor de $p < 0,001$), lo que puede interpretarse como una reducción del deterioro de la capacidad funcional y la calidad de vida en comparación con placebo. Los resultados del método F-S representados por el cociente de victorias para la variable combinada y sus componentes (mortalidad por cualquier causa y frecuencia de hospitalización por causas CV), así como los resultados

en las variables secundarias 6-MWT y KCCQ-OS favorecieron sistemáticamente a tafamidis frente a placebo por dosis y en todos los subgrupos (wt, hereditaria, y clases I y II, y III de la NYHA), excepto para la frecuencia de hospitalización relacionada con enfermedades CV en la clase III de la NYHA que era mayor en el grupo tratado con tafamidis en comparación con placebo. Sin embargo, cuando el análisis se ajusta por el sesgo de supervivencia (aumento de hospitalizaciones como consecuencia de una menor mortalidad), se observa un 24 % de reducción en la frecuencia de hospitalizaciones CV con tafamidis vs placebo en pacientes NYHA III basal ⁽⁴⁶⁾. No obstante, cabe mencionar que este efecto se ha descrito con todos estos medicamentos en pacientes con daño cardíaco avanzado, y como los criterios de inclusión y selección y representatividad de los pacientes divergen entre ensayos y tratamientos, resulta difícil su interpretación. Los EA que se reportaron de forma más frecuente en pacientes tratados con 80 mg de tafamidis meglumina en comparación con placebo fueron: flatulencia [8 pacientes (4,5 %) frente a 3 pacientes (1,7 %)] y análisis de la función hepática incrementada [6 pacientes (3,4 %) frente a 2 pacientes (1,1 %)]; aunque no se ha establecido una relación causal.

Acoramidis está autorizado para el tratamiento de la amiloidosis por TTR de tipo nativa o variante en pacientes adultos sintomáticos con CM en base a los resultados del EC de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo (*ATTRibute-CM*) ⁽⁴⁷⁾. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir 712 mg de acoramidis (n = 421) o placebo (n = 211) dos veces al día (dos dosis equivalentes a 712 mg de acoramidis) durante 30 meses. La asignación del tratamiento se estratificó en función de si los participantes tenían ATTR-CM variante o hereditaria (ATTRh-CM) o ATTR-CM de tipo nativa (ATTRwt-CM) y la gravedad inicial de la enfermedad, es decir, el nivel de NT-proBNP (prohormona del péptido natriurético cerebral) (< 3000 frente a > 3000 pg/mL) y la función renal definida por la TFGe (≥ 45 frente a ≤ 45 mL/min/1,73 m²). La edad media en el momento de la aleatorización fue de 77 años; con una mayoría de los pacientes hombres (90,8 %). La mayor parte de los pacientes se encontraban en la clase II de la NYHA (72,7 %) y un 16,2 % se encontraban en la clase III de la NYHA. Cincuenta y seis pacientes (9,2 % de la población mITT) presentaban ATTRh-CM, y el 62,5 % de estos 56 pacientes eran V122I. La eficacia de acoramidis en pacientes con ATTR-CM se evaluó en ausencia de otros medicamentos autorizados en ATTRh-PN, como tafamidis o diflunisal. En la variable principal compuesta de mortalidad por todas las causas y hospitalización por eventos CV durante un período de 30 meses se observó un beneficio clínicamente relevante y estadísticamente significativo (cociente de victorias = 1,464; IC del 95%: 1,067; 2,009; valor de p en prueba F-S = 0,0182), debido principalmente a una reducción de las hospitalizaciones CV (RR = 0,496, valor de p < 0,0001). En lo que respecta al tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización esta variable también fue significativa con un HR = 0,645; IC del 95 %: 0,500; 0,832; valor de p nominal = 0,0008. Este resultado vino mayormente dado por el retraso en la primera hospitalización (HR = 0,601; IC del 95 %: 0,451; 0,800), valor de p nominal = 0,0005). Estos resultados se acompañan de un beneficio estadísticamente significativo (valor de p < 0,0001) aunque de pequeño a moderado en la calidad de vida (diferencia media ajustada de 9,94 puntos (IC del 95 %: 5,79; 14,10)), según la evaluación del KCCQ-OS, y un beneficio clínicamente relevante en la capacidad funcional a los 30 meses, según la evaluación de la 6-MWT (diferencia media ajustada de 40 metros; IC del 95 %: 20,18; 59,10). El beneficio en la prueba 6-MWT y en la mortalidad por todas las causas tardó tiempo en aparecer (a partir del mes 18), además, en el caso de esta última no fue estadísticamente significativo, aunque sí a favor del brazo de acoramidis. La eficacia fue menor y con evidencia limitada en pacientes de clase III de la NYHA. Acoramidis mostró un perfil de seguridad consistente con la enfermedad y las comorbilidades esperadas para la población con ATTR-CM. Se notificaron menos EAG (54,6 % frente a 64,9 %), EA que llevaron a hospitalización (50,4 % frente a 60,7 %) y EA con desenlace mortal (14,3 % frente a 17,1 %) con acoramidis en comparación con placebo. Los EA más frecuentes con acoramidis fueron diarrea (11,6 %) y gota (11,2 %). Las principales incertidumbres y limitaciones de seguridad están relacionadas con parámetros renales y la función renal.

En lo que respecta a la comparación entre tratamientos, en una revisión reciente ⁽⁴⁸⁾ se explica que, gracias a diagnósticos tempranos y a la disponibilidad de nuevas terapias, los pacientes actuales con ATTR-CM presentan un mejor estado de salud que los pacientes de hace una década ^(49, 50). Esto se demuestra claramente por los valores más

bajos de determinadas características basales de la enfermedad en los pacientes inscritos en los estudios *APOLLO-B* (patisirán, aunque en pacientes con ATTR-CM finalmente no fue autorizado ya que no se observó una evidencia clara en variables como mortalidad y hospitalizaciones), *ATTRibute-CM* (acoramidís) y *HELIOS-B* (vutrisirán) en comparación con los pacientes del ensayo *ATTR-ACT* (tafamidís). Además, la evidencia de progresión menos rápida de la enfermedad en los brazos placebo de los ensayos más recientes afecta al diseño del ensayo y las determinaciones de la diferencia mínima clínicamente importante (MCID, del inglés, *Minimal Clinically Important Difference*). Por ello, es importante destacar que se debe tener precaución al realizar comparaciones entre los ensayos debido a los diferentes diseños y algunas diferencias en los puntos de tiempo de evaluación. Esta evolución en la población de pacientes plantea un nuevo desafío para los médicos al evaluar las respuestas al tratamiento, ya que las diferencias observadas entre el placebo y el tratamiento activo son menores en los ensayos más recientes, dado el mejor pronóstico de los pacientes del brazo placebo. En la práctica clínica, esto se ve agravado por la falta de directrices basadas en la evidencia sobre los objetivos del tratamiento o los umbrales de la MCID para los resultados clave. No obstante, y a pesar de estas consideraciones, se mencionarán las comparaciones indirectas existentes entre varios medicamentos autorizados para ATTR-CM.

El solicitante de acoramidís, como parte de la solicitud de mantenimiento de medicamento huérfano (que fue retirada) ⁽⁵⁾ presentó una comparación indirecta ajustada de acoramidís frente a tafamidís, utilizando los datos de pacientes individuales de acoramidís (*ATTRibute-CM*) y los datos agregados y publicados de tafamidís (*ATTR-ACT*). Esta comparación no justificó el beneficio significativo de acoramidís frente a tafamidís. Se identificaron los siguientes modificadores del efecto entre ensayos: genotipo TTR, subclase clasificación NYHA, niveles de NT-proBNP, y edad. Una de las principales diferencias entre ambos estudios es que en *ATTRibute-CM*, durante el período de evaluación de 30 meses, se permitió el uso de tafamidís después de los primeros 12 meses para los pacientes tanto del grupo de acoramidís como del grupo placebo. El 14,5 % de los pacientes del grupo de acoramidís y el 21,8 % del grupo placebo recibieron tafamidís concomitante después del mes 12; uso concomitante de otros medicamentos que no se dio por ejemplo en *ATTR-ACT*. Además, la adición de tafamidís durante el ensayo pivotal no fue aleatorizada, y muchos pacientes se retiraron del estudio para tomarlo antes de los 12 meses. Estos pacientes fueron excluidos del análisis de la comparación indirecta y esto es una limitación potencial. Además de esta diferencia, los pacientes de ambos estudios presentaron diferencias importantes en los criterios de inclusión y características basales, en particular en lo que se refiere a la TFGe, la prueba 6-MWT, los niveles de NT-proBNP, y el Índice de Masa Corporal modificado (IMCm). También existían diferencias en algunas características demográficas. En particular, el estudio con tafamidís se realizó cuando el diagnóstico de miocardiopatía ATTR era mucho más invasivo y se disponía de menos información sobre el manejo de estos pacientes, por lo que la comparación presenta un sesgo significativo. En cualquier caso, a nivel general, las características de la población del EC *ATTRibute-CM* sugerían una población con un estado menos avanzado de la enfermedad. Se evaluaron como variables principales el HR de ACM a lo largo de 30 meses, y el RR de las CVH. Se llevaron a cabo varios escenarios de ajustes, y en ninguno de los escenarios, el HR para la supervivencia ACM fue estadísticamente significativo a favor de acoramidís frente a tafamidís, ya que los IC eran amplios y en todos los casos se superaba el 1. Con respecto al CVH, con el escenario 3 de ajuste más completo (que incluía todos los modificadores de efecto relevantes, incluida la TFGe, los niveles de NT-proBNP, el genotipo TTR, la clase NYHA, y la edad); se limitaba notablemente la muestra disponible al 50 % de la población inicial. En este escenario 3, el RR para CVH fue estadísticamente significativo para acoramidís (RR = 0,663; IC del 95 %: 0,463; 0,948). Este efecto en CVH fue consistente en la mayoría de los escenarios. No obstante, las comparaciones entre poblaciones heterogéneas de distintos EC no están exentas de riesgos, además la variabilidad de resultados en función de los escenarios (en particular para la ACM) sugiere sensibilidad al sesgo de selección de los modificadores, además se ha limitado en estos escenarios el porcentaje de la población que se estudiaba, esto limita claramente la interpretabilidad, la objetividad y la fiabilidad de los resultados, por lo que este tipo de comparaciones indirectas tienen que evaluarse con cautela. En

este sentido, y así se dejó reflejado en el informe donde se indicaba la comparación indirecta realizada, los resultados de eficacia de acoramidis no permiten concluir que acoramidis sea más eficaz que tafamidis

Por su parte, el solicitante de vutrisirán, como parte de la solicitud de mantenimiento de medicamento huérfano (solicitud que cubre una indicación más amplia, ya que cubre tanto a los pacientes con PN como los pacientes con CM) ⁽¹⁴⁾ revisó el beneficio clínico significativo de vutrisirán en comparación con los tratamientos disponibles, lo que incluye a tafamidis y a acoramidis. El COMP tras analizar la evidencia concluyó que, aunque, el argumento del solicitante respecto a que tafamidis no evitaba la progresión de la enfermedad no estaba plenamente respaldado por datos que demostraran que vutrisirán sí lo hiciera de forma estadísticamente significativa, el conjunto de la evidencia disponible respaldaba la consistencia del efecto clínico de vutrisirán. Por otro lado, tras la evaluación de los resultados del subgrupo de pacientes tratados con vutrisirán que recibía tafamidis al estado basal (*HELIOS-B*), los resultados con vutrisirán fueron numéricamente consistentes, pero sin demostrar superioridad estadística ni clínica frente a tafamidis en monoterapia; además, el análisis no estaba pre-planificado y había dudas del solapamiento de efectos entre ambos medicamentos. Finalmente, el solicitante afirmó que vutrisirán tenía un efecto en una población más amplia, que incluía no solo a los pacientes con NYHA clase I y II, sino también a los de clase III. En el estudio de fase 3 *ATTR-ACT* con tafamidis, los pacientes con NYHA clase III tuvieron peores resultados. Por ello, se recomienda su uso principalmente en pacientes NYHA I-II. En cambio, en el estudio *HELIOS-B* con vutrisirán sí se incluyeron pacientes NYHA clase III (aunque se excluyeron los más graves de NAC 3). El COMP concluyó que se trataba de un número reducido de pacientes, con datos no significativos; además, muchos pacientes habían recibido también tafamidis, lo que impide atribuir el efecto exclusivamente a vutrisirán.

Por otro lado, el COMP tampoco aceptó que se demostrara un beneficio significativo de vutrisirán sobre acoramidis. Sus principales razones fueron que los datos en subgrupos (pacientes con insuficiencia hepática, pacientes clase NYHA III) son demasiado escasos, y las diferencias en mortalidad e interacciones entre medicamentos (por sí mismo sin impacto real) no bastaban para demostrar un beneficio significativo. En particular cabe mencionar que, aunque la mortalidad por todas las causas fue estadísticamente significativa a favor de vutrisirán en su EC de fase 3 a los 36 meses, ésta no fue estadísticamente significativa en el EC de acoramidis a 30 meses, aunque sí lo fue en el estudio de extensión a 36 y 42 meses (*OLE ATTRibute-CM* ⁽⁵²⁾). No obstante, el solicitante no presentó una comparación directa (o indirecta) válida con acoramidis que permitiera confirmar superioridad de vutrisirán frente a acoramidis, el reclamo de beneficio significativo se fundamenta únicamente en una comparación “naïve” entre los ensayos y las características de los pacientes incluidos. Teniendo en cuenta estas comparaciones, como no se pudo concluir una ventaja clínica relevante, el COMP realizó una evaluación de la indicación de una manera más amplia. Dada la naturaleza de la enfermedad, que causa una debilidad crónica debido al desarrollo de PN y CM; se concluyó que, en la actualidad, no existían otros métodos satisfactorios autorizados en la UE con una una indicación terapéutica más amplia como la de vutrisirán, que se dirige tanto al desarrollo de PN como de CM.

Por otro lado, disponemos de una revisión sistemática y metaanálisis ⁽⁵³⁾, donde se ha evaluado la eficacia y seguridad de distintos tratamientos para ATTR-CM, entre los que se incluyen, estabilizadores de TTR como tafamidis y acoramidis, y terapias de silenciamiento génico como, vutrisirán, eplontersén e inotersén. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia entre los estabilizadores de TTR y las terapias de silenciamiento génico. Los EA reportados fueron generalmente manejables y no difirieron significativamente entre las diferentes clases de terapias. Se incluyeron nueve EC aleatorizados que involucraron a 2 713 pacientes, de los cuales 1 160 (59,34 %) fueron asignados al grupo de terapias específicas para TTR. En el análisis combinado, las terapias específicas para TTR se asociaron con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (RR = 0,71; IC 95 %: 0,60; 0,83; valor de p < 0,01; I² = 0%), mostrando tanto los estabilizadores de TTR como las terapias de reducción de TTR, reducciones igualmente efectivas (valor de p = 0,97). Además, las terapias específicas para TTR mejoraron la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo (SMD -0,22; IC del 95 %: -0,34; -0,10; valor de p < 0,01; I² = 17 %) y redujeron la masa ventricular

izquierda (SMD -9,1 g; IC del 95 %: -16,4 g, -1,82 g; valor de $p = 0,01$; $I^2 = 0\%$). No se observaron diferencias significativas entre los estabilizadores de TTR y las terapias de silenciamiento génico.

Con respecto a otras publicaciones de comparaciones indirectas entre tratamientos y análisis realizados por otras instituciones y organismos HTA, el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) ⁽⁵⁴⁾ indicó que no hay datos suficientes para comparar directamente los beneficios netos para la salud entre los tratamientos destinados a pacientes con ATTR-CM (acoramidis, vutrisirán y tafamidis), debido principalmente a las diferencias entre EC. En el ensayo *ATTRibute-CM*, la supervivencia a 30 meses fue 81 % con acoramidis frente a 74 % con placebo, diferencia que no fue estadísticamente significativa, y sin embargo, en el EC *ATTR-ACT*, tafamidis sí redujo significativamente la mortalidad (HR = 0,67) en comparación con placebo, con curvas de supervivencia que empezaron a separarse a los 18 meses. De manera que en el informe lo que se indica es que no se puede afirmar que acoramidis sea superior a tafamidis en supervivencia, porque los datos de acoramidis no muestran una mejora estadísticamente significativa. Por otro lado, dados los hallazgos en *HELIOS-B* (vutrisirán), una pregunta clave sería conocer si la terapia combinada es superior a la monoterapia. Los expertos clínicos señalaron que la aparente ausencia de efectos heterogéneos del tratamiento entre los grupos de terapia combinada y monoterapia en *HELIOS-B* no conduce a una conclusión de prueba de eficacia de la combinación (vutrisirán más un estabilizador). De manera que, frente a las terapias no específicas, todos los tratamientos demostraron superioridad, pero entre ellos, hay mucha incertidumbre y no se podría determinar la superioridad, inferioridad o comparabilidad del efecto. En el informe de evaluación de tafamidis ⁽⁵⁵⁾ del NICE (Reino Unido), se indica que no hay evidencia suficiente para comparar directamente los beneficios netos para la salud entre vutrisirán y tafamidis o acoramidis. Por su parte, el G-BA (Alemania) ha indicado que el efecto de tafamidis sobre el mejor tratamiento disponible (aún no se ha comparado directamente frente a vutrisirán o acoramidis) es de beneficio adicional ⁽⁵⁶⁾.

Teniendo esto en cuenta, tafamidis, vutrisirán y acoramidis ofrecen beneficios clínicos significativos y comparables en el tratamiento de la ATTR-CM. Los tres medicamentos han demostrado, en estudios clínicos controlados, mejoras relevantes (frente a tratamientos no modificadores de la enfermedad) en parámetros como la reducción de la mortalidad, la disminución de hospitalizaciones CV, el aumento en la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos, así como en la puntuación de calidad de vida KCCQ-OS, lo que respalda su posicionamiento como opciones terapéuticas al mismo nivel para esta enfermedad progresiva y potencialmente mortal.

Conclusión

Vutrisirán se ha autorizado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM (ATTR-CM) en base a los resultados del EC *HELIOS-B* ⁽³⁴⁾, un EC de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo.

En el momento basal, el 40 % de los pacientes recibía tratamiento con tafamidis. La variable primaria de la eficacia fue el resultado compuesto de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes (hospitalizaciones por causas CV y visitas a urgencias por IC) durante el periodo de tratamiento doble ciego de hasta 36 meses, evaluado en la población global y en la población en monoterapia (definida como los pacientes que no habían recibido tafamidis en el momento basal del estudio). En la variable primaria compuesta el HR fue de 0,718 (IC del 95 %: 0,555; 0,929), valor de $p = 0,0118$ y de 0,672 (IC del 95 %: 0,487; 0,929), valor de $p = 0,0162$ en ambas poblaciones respectivamente. Aproximadamente, el 77 % de todas las muertes en *HELIOS-B* fueron por causas CV. La tasa de muertes por causas CV y no CV fue menor en los pacientes tratados con vutrisirán que en los tratados con placebo. Del número total de acontecimientos CV, el 87,9 % fueron hospitalizaciones por causas CV y el 12,1 % fueron visitas a urgencias por IC. Ambos componentes de la variable primaria compuesta contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento en la población global y en la población en monoterapia. En la mortalidad por todas las causas, el HR fue de 0,694 (IC del 95 %: 0,490; 0,982) y de 0,705 (IC del 95 %: 0,467; 1,064) en ambas poblaciones; y en el segundo componente, las

hospitalizaciones por causas CV y consultas a urgencias por IC, el HR fue de 0,733 (IC del 95 %: 0,610;0,882) y 0,676 (IC del 95 %: 0,533; 0,857). En el análisis de la variable secundaria de la mortalidad por todas las causas, que incluyó datos hasta el mes 42, teniendo en cuenta el período doble ciego y hasta 6 meses adicionales de datos de supervivencia para todos los pacientes, vutrisirán produjo un HR = 0,645; IC del 95 %: 0,463; 0,898; valor de $p = 0,0098$, y un HR = 0,655; IC del 95 %: 0,440; 0,973; valor de $p = 0,0454$). Se observó un efecto del tratamiento estadísticamente significativo a favor de vutrisirán para la 6-MWT tanto en la población global como en la población en monoterapia (valor de $p < 0,001$ y de $p = 0,0005$, respectivamente), la puntuación en KCCQ-OS (en todos los dominios) (valores de p de 0,0008 y 0,0003, respectivamente) y la clase estable o mejorada según la NYHA (valores de p de 0,0217 y de 0,0121, respectivamente).

Los resultados del análisis de subgrupos preespecificados (edad $<75/>75$ años, uso tafamidis al inicio del estudio, ATTR wt/hereditaria, NYHA I-II/III y niveles de NT-proBNP al inicio del estudio $\leq 2000\text{pg/ml} / > 2000\text{pg/ml}$) para la variable primaria compuesta mostraron una respuesta favorable y generalmente consistente para vutrisirán tanto en la población global y de la población en monoterapia, y esto también se observó en las variables secundarias. Existe incertidumbre de la eficacia de vutrisirán en los pacientes en tratamiento de base con tafamidis, en pacientes con ATTRh y en los pacientes con daño cardíaco avanzado.

Los datos sobre la administración en combinación con tafamidis son difíciles de interpretar ya que los resultados en los subgrupos no son lo suficiente robustos como para extraer conclusiones. Puede haber cierto solapamiento en la eficacia entre el inicio del efecto de tafamidis tras el inicio del tratamiento y el inicio de la eficacia de vutrisirán. No se pueden extraer conclusiones sobre si la coadministración de ambos fármacos ofrece beneficios en comparación con la administración de vutrisirán o tafamidis en monoterapia. Los datos tampoco proporcionan información sobre si la eficacia de vutrisirán es comparativamente mayor que la de tafamidis.

Vutrisirán mostró un perfil de seguridad consistente con la enfermedad y las comorbilidades esperadas para la población con ATTR-CM. Los EA notificados con mayor frecuencia tras el tratamiento con vutrisirán en pacientes con ATTR (*HELIOS-A* y *HELIOS-B*) han sido reacciones en el sitio de inyección, alteraciones de los niveles de FA, y alteraciones en los niveles de la ALT. En este sentido, en el estudio *HELIOS-B*, 97 (30 %) de los pacientes tratados con vutrisirán y 78 (24 %) de los tratados con placebo presentaron un aumento leve de la ALT superior al LSN e inferior o igual a 3 veces el LSN. Posteriormente estos valores se normalizaron. Se notificaron más EA, EA que llevaron a la interrupción del tratamiento y fallecimientos con el placebo que con vutrisirán. No se observaron problemas de seguridad relacionados con eventos cardíacos.

Vutrisirán se considera una opción de tratamiento comparable al resto de tratamientos, se suma al resto de opciones existentes entre las que se encuentran tafamidis y acoramidis. Tafamidis y acoramidis son de administración oral (una o dos veces al día) mientras que vutrisirán es de administración SC (una vez cada tres meses). La vía de administración, así como la adherencia y persistencia terapéuticas asociadas a cada vía, junto con el perfil de seguridad son aspectos que podrán ser tenidos en cuenta de forma individualizada a la hora de elegir el tratamiento que mejor se adapte a las necesidades de cada paciente.

En el caso de que se requieran cambios de medicamentos debido a problemas de eficacia o tolerabilidad, no existe información sobre el uso secuencial de medicamentos estabilizadores de la proteína TTR o de modificadores del ARN por medio de siARN en pacientes con ATTR-CM. Tampoco existen datos robustos sobre si el tratamiento de vutrisirán ejerce mayores beneficios si es en monoterapia o en co-administración con tafamidis.

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 Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), 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 ATTR-CM.

Nombre	Tafamidis ⁽²⁶⁾	Acoramidis ⁽²⁷⁾	Vutrisirán ⁽³⁰⁾
Presentación	Cápsulas blandas de 61 mg (ATTR-CM).	Comprimidos recubiertos con película de 356 mg.	Solución inyectable en jeringa precargada con 25 mg/ 0,5 ml.
Posología	<p>La dosis recomendada es una cápsula de 61 mg por vía oral una vez al día. En este caso, 61 mg de tafamidis corresponde a 80 mg de tafamidis meglumina. Tafamidis y tafamidis meglumina no son intercambiables por mg.</p> <p>Se debe iniciar el tratamiento con tafamidis lo antes posible en el curso de la enfermedad cuando el beneficio clínico en la progresión de la enfermedad puede ser más evidente. Por el contrario, cuando el daño cardíaco relacionado con el amiloide está más avanzado, como en la clase III de la NYHA, la decisión de comenzar o mantener el tratamiento se debe tomar según el criterio de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis o CM. Hay datos clínicos limitados en pacientes con clase IV de la NYHA.</p> <p>Si el paciente vomita poco después de la administración y se identifica la cápsula de tafamidis intacta, se debe administrar una dosis adicional siempre que sea posible. Si no se identifica la cápsula, no es necesaria una dosis adicional, sino que se reanuda la administración de tafamidis al día siguiente de forma habitual.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en</p>	<p>La dosis recomendada de acoramidis es de 712 mg (dos comprimidos, 356 mg) por vía oral, dos veces al día, lo que equivale a una dosis diaria total de 1 424 mg.</p> <p>No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas. Se debe reanudar la administración a la siguiente hora programada.</p> <p>No hay datos de eficacia en pacientes con clase IV NYCA.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (≥ 65 años,). Debido al bajo aclaramiento renal de acoramidis, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados) y no se dispone de datos para pacientes en diálisis. Por consiguiente, acoramidis debe utilizarse con precaución en esta población. Acoramidis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se recomienda su uso en esta población. El uso de acoramidis en la población pediátrica no es relevante.</p>	<p>La dosis recomendada es de 25 mg en inyección por vía SC una vez cada 3 meses.</p> <p>Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 2500-3000 UI de vitamina A al día.</p> <p>El tratamiento deberá comenzar lo antes posible durante el transcurso de la enfermedad para prevenir la acumulación de discapacidad.</p> <p>Si se omite una dosis, se debe administrar vutrisirán lo antes posible, y debe reanudarse la administración desde la última dosis.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada. No hay datos disponibles del uso de vutrisirán en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ni en la población pediátrica.</p>

	pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de tafamidis en la población pediátrica no es relevante.		
Indicación autorizada en FT o no	<p>- Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM (tafamidis 61 mg)</p> <p>- Tratamiento de la amiloidosis por TTR en pacientes adultos con PN sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (tafamidis 20 mg)</p>	- Tratamiento de la amiloidosis por TTR de tipo nativa o variante en pacientes adultos con CM.	<p>-Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM</p> <p>-Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2.</p>
Eventos adversos	<p>Los EA más frecuentes en su indicación para amiloidosis por ATTR-PN fueron infecciones e infestaciones del tracto urinario y vaginales. Además, se reportaron diarrea y dolor abdominal alto.</p> <p>Los EA más frecuentes en su indicación para amiloidosis por ATTR-CM fueron: flatulencia, y función hepática incrementada pero no se ha podido establecer una relación causal.</p>	Los EA más frecuentes fueron: diarrea y gota.	<p>Los EA más frecuentes analizados en los EC de fase 3 fueron: reacciones en la zona de inyección, ALT elevada y aumento de los valores sanguíneos de FA.</p> <p>Un (0,3 %) paciente tratado en <i>HELIOS-B</i> fue positivo para AAF tras el tratamiento. No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, eficacia clínica o perfil de seguridad.</p>
Utilización de recursos	Vía oral	Vía oral.	Vía SC por un profesional de salud, paciente o cuidador. El paciente puede autoadministrárselo tras haber sido formado por un profesional sanitario sobre la técnica de inyección SC. Administración cada 3 meses.
Conveniencia	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia. No hay datos disponibles sobre el uso de tafamidis meglumina después del trasplante hepático; por lo tanto, el tratamiento con tafamidis meglumina debe suspenderse en pacientes receptores de trasplante hepático.</p> <p>Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa). El</p>	No hay datos relativos al uso de acoramidis en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar acoramidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Acoramidis está contraindicado durante la lactancia.	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.</p> <p>Se espera que 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.</p>

	<p>contenido en sorbitol en medicamentos por vía oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante.</p> <p>Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina total, sin un cambio concomitante en la tiroxina libre (T4) u hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta observación en los valores de tiroxina total probablemente sea el resultado de la reducción de la unión de la tiroxina a la TTR o al desplazamiento debido a la alta afinidad de unión que tafamidis tiene con el receptor de la tiroxina TTR. No se han observado hallazgos clínicos correspondientes concordantes con la disfunción tiroidea.</p>		
--	--	--	--

Tabla 2. Resultados de eficacia clínica en la variable principal del estudio *HELIOS-B* en la población global y en la población en monoterapia.

Variables	Población global		Población en monoterapia	
	Vutrisirán (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisirán (N = 196)	Placebo (N = 199)
Variable principal				
Variable principal compuesta de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes; HR (IC del 95 %) ^b ; Valor de p ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Componentes de la variable principal				
Mortalidad por todas las causas; HR (IC del 95 %) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Acontecimientos CV recurrentes (hospitalizaciones por causas CV y visitas a urgencias por IC); Cociente de tasas relativo (IC del 95 %) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; IC = insuficiencia cardiaca; HR = hazard ratio.

Notas:

El trasplante cardiaco y la colocación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo se tratan como muerte. Las muertes tras la interrupción del estudio se incluyen en el análisis del componente de mortalidad por todas las causas.

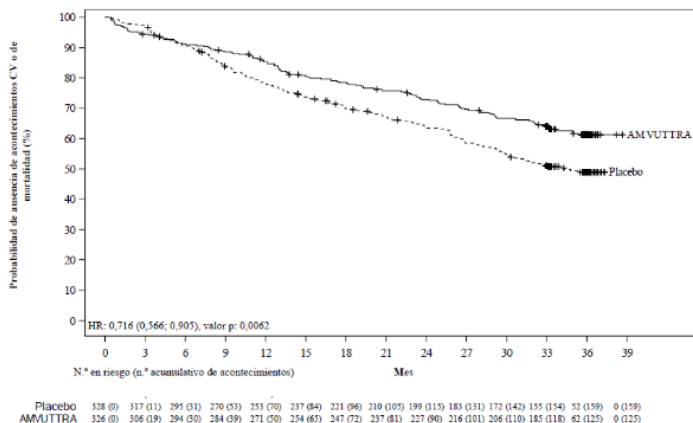
a Variable primaria compuesta definida como: resultado compuesto de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes. El análisis principal incluyó al menos 33 meses (y hasta 36 meses) de seguimiento de todos los pacientes.

b El HR (IC del 95 %) y el valor p se basan en un modelo modificado de Andersen-Gill.

c El HR (IC del 95 %) se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

d El cociente de tasas relativo (IC del 95 %) se basa en un modelo de regresión de Poisson.

Figura 1. Tiempo hasta el primer acontecimiento CV o mortalidad por todas las causas (población global).



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio.

El trasplante cardiaco y la colocación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo se tratan como muerte. Las curvas de Kaplan-

Meier se ajustan en función de las características basales de la enfermedad mediante el método de ponderación de probabilidad inversa del

tratamiento. El HR y el IC del 95 % se basan en un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y el valor p se basa en la prueba de log-rank.

Tabla 3. Resultados de eficacia clínica en variables secundarias clave del estudio *HELIOS-B* en la población global y en la población en monoterapia.

Variables	Población global		Población en monoterapia	
	Vutrisirán (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisirán (N = 196)	Placebo (N = 199)
6-MWT (metros)				
Media basal (DE)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Cambio desde el momento basal hasta el mes 30, media de MC (EE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Diferencia del tratamiento con respecto al placebo, media de MC (IC del 95 %) Valor p ^{a,b}	26,46 (13,38; 39,55) <0,0001		32,09 (14,03; 50,15) 0,0005	
KCCQ-OS (puntos)				
Media basal (DE)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Cambio desde el momento basal hasta el mes 30, media de MC (EE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Diferencia del tratamiento con respecto al placebo, media de MC (IC del 95 %) Valor p ^{a,b}	5,80 (2,40; 9,20) 0,0008		8,69 (3,98; 13,40) 0,0003	
Clase según la NYHA				
% de pacientes con clase estable o mejorada según la NYHA en el mes 30	67,8	60,5	66,3	56,4
Diferencia con respecto al placebo, (%) (IC del 95 %) ^c Valor p ^c	8,7 (1,3; 16,1) 0,0217		12,5 (2,7; 22,2) 0,0121	

Abreviaturas: 6-MWT = prueba de la marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = cuestionario de miocardiopatía de Kansas City; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar; EE = error estándar; NYHA = New York Heart Association.

a En el caso de las evaluaciones omitidas por muerte (incluido el trasplante de corazón y la colocación de un dispositivo en el ventrículo izquierdo) e incapacidad para caminar como resultado de la progresión de la enfermedad ATTR (aplicable únicamente a la prueba de la marcha de 6 minutos), los datos se obtuvieron a partir de un nuevo muestreo del 10 % de los peores cambios observados.

b Estimado a partir del modelo MMRM (modelo de efectos mixtos de medidas repetidas).

c Basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel.

Referencias

1. Liz MA, Coelho T, Bellotti V, Fernandez-Arias MI, Mallaina P, Obici L. A Narrative Review of the Role of Transthyretin in Health and Disease. *Neurol Ther.* 2020 Dec;9(2):395-402.
2. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts.* 2014 Mar;5(1):45-54.
3. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail.* 2019 Aug;7(8):709-716.
4. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013. 39(2):323-45.
5. Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci.* 2009. 284(1-2):149-54.
6. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022 Dec;29(4):213-219.
7. Araki S, Yi S. Pathology of familial amyloidotic polyneuropathy with TTR met 30 in Kumamoto, Japan. *Neuropathology.* 2000. Suppl:S47-51.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application Amvuttra® (vutrisiran). Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis. 15 May 2025. EMA/OD/0000231071. EMADOC-360526170-2392475. COMP. EU/3/18/2026. Sponsor: Alnylam Netherlands B.V..
15. Cappelli F, Del Franco A, Vergaro G, Mazzoni C, Argirò A, Pieroni M, et al. Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *Int J Cardiol.* 2023 Jul 1;382:87-90.
16. 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.
17. 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.
18. Orphan designation withdrawal assessment report acoramidis (Beyontra®). Treatment of ATTR amyloidosis. 12 December 2024. EMA/OD/0000224696. EMADOC-1700519818-1831757. Committee for Orphan Medicinal Products. EU/3/18/2081. Sponsor: BridgeBio Europe B.V.
19. 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.
20. Descripción de la enfermedad dada por Orphanet: <https://www.orpha.net>.
21. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology.* 2004. 17 (5): 615-620.
22. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2013. 47(2):157-62.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Ficha técnica tafamidis (Vyndaquel ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaquel-epar-product-information_es.pdf
27. Ficha técnica de acoramidis (Beyontra ®). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/beyontra-epar-product-information_es.pdf.
28. 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.
29. Ficha técnica patisirán (Onpattro ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf.
30. Ficha técnica vutrisirán (Amvuttra ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_es.pdf.
31. Ficha técnica inotersén (Tegsedi ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf.
32. Ficha técnica eplontersén (Wainzua ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_es.pdf.
33. European Public Assessment Report (EPAR) vutrisirán (Amvuttra ®). Procedure No. EMEA(H/C/005852/II/0015.25 April 2025. EMA/CHMP/177587/2025. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
34. 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.
35. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, et al. Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy: HELIOS-B. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Apr 30:S0735-1097(25)06170-4.
36. Maurer MS, Witteles RM, Garcia-Pavia P, Sheikh FH, Morbach C, Rodriguez Duque D, et al. Impact of Heart Failure Severity on Vutrisiran Efficacy in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2025 May 27;85(20):1927-1939.
37. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022 Jan;15(1):e008193.
38. Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, Garcia-Pavia P, Masri A, Cappelli F, et al. Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2025 May 27;85(20):1911-1923.
39. Razvi Y, Porcari A, Di Nora C, Patel RK, Ioannou A, Rauf MU, et al. Cardiac transplantation in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Outcomes from three decades of tertiary center experience. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jan 19;9:1075806.
40. Chen Q, Moriguchi J, Levine R, Chan J, Dimbil S, Patel J, et al. Outcomes of Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis Patients: A Single Center Experience. *Transplant Proc.* 2021 Jan-Feb;53(1):329-334.
41. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, et al. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. *JACC Heart Fail.* 2020 Jun;8(6):461-468.
42. Vaidya GN, Patel JK, Kittleson M, Chang DH, Kransdorf E, Geft D, et al. Intermediate-term outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis in the current era. *Clin Transplant.* 2021 Jun;35(6):e14308.
43. Rosenbaum AN, AbouEzzeddine OF, Grogan M, Dispenzieri A, Kushwaha S, Clavell A, et al. Outcomes After Cardiac Transplant for Wild Type Transthyretin Amyloidosis. *Transplantation.* 2018 Nov;102(11):1909-1913.
44. Roig E, Almenar L, González-Vílchez F, Rábago G, Delgado J, Gómez-Bueno M, et al. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant.* 2009 Jun;9(6):1414-9.
45. 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 Sep 13;379(11):1007-1016.

46. Li H, Rozenbaum M, Casey M, Sultan MB. Estimating the Effect of Tafamidis on Cardiovascular-Related Hospitalization in NYHA Class III Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Presence of Death. *Cardiology*. 2022;147(4):398-405.
47. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142.
48. Fontana M, Berk JL, Drachman B, Garcia-Pavia P, Hanna M, Lairez O, Witteles R. Changing Treatment Landscape in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2025 Aug;18(8):e012112.
49. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation*. 2022 Nov 29;146(22):1657-1670.
50. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1014-20.
51. Orphan designation withdrawal assessment report acoramidis (Beyonttra®). Treatment of ATTR amyloidosis. 12 December 2024. EMA/OD/0000224696. EMADOC-1700519818-1831757. Committee for Orphan Medicinal Products. EU/3/18/2081. Sponsor: BridgeBio Europe B.V.
52. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation*. 2025 Mar 4;151(9):601-611.
53. Prata AA, Katsuyama ES, Scardini PG, Covre AC, Neto WF, Fernandes JM, et al. The efficacy and safety of specific therapies for cardiac Transthyretin-mediated amyloidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025 Apr 18;25(1):296.
54. Disease Modifying Therapies for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) Final Evidence Report October 21, 2024. Institute for Clinical and Economic Review (ICER).
55. Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. NICE. Technology appraisal guidance. 19 June 2024. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta984.
56. Resolution of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII - Benefit assessment of medicinal products with new active ingredients according to Section 35a SGB V Tafamidis (reassessment of an orphan drug after exceeding the EUR 50 million turnover limit: amyloidosis in cardiomyopathy). 20 May 2021.