

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-418/V1/22122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de acoramidis (Beyontra®) indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante en pacientes adultos con cardiomiopatía (ATTR-CM)

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2025

Fecha de corrección de erratas: 17 de febrero de 2026

Índice

Introducción.....	1
Acoramidis (Beyontra®).....	4
Farmacología.....	4
Eficacia.....	5
Seguridad.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	20
Grupo de expertos.....	21
Anexo.....	23
Referencias.....	28

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 wild 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, Val42I, 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 el informe de retirada de la designación de medicamento huérfano de acoramidis ⁽¹⁷⁾, la prevalencia global fue de 4,2 pacientes/10.000 habitantes. El laboratorio titular de acoramidis estima que la ATTR-CM afecta a 400.000 personas a nivel mundial ⁽¹⁸⁾, y en pacientes con insuficiencia cardíaca, la prevalencia estaría entorno al 13 % ⁽¹⁹⁾. La prevalencia de ATTRwt-CM en estos pacientes sería del 9 %, mientras que la de ATTRh-CM del 3 % ⁽¹⁹⁾. En España, se ha descrito una prevalencia de ATTR-CM del 16,8 % en pacientes mayores de 75 años con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada con hipertrofia del ventrículo izquierdo. El subtipo ATTRwt-CM fue el mayoritario (93 %) ⁽²⁰⁾. En España, las zonas de mayor prevalencia en relación a la ATTRh son las Islas Baleares y Huelva ⁽²¹⁾. En cualquier caso, los datos presentados en este IPT son estimativos, ya que se 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 ⁽²²⁾, 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 amiloidosis AL, causada por cadenas ligeras producidas por células plasmáticas anómalas ⁽²³⁾. 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 ⁽²⁴⁾, 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 ⁽²⁵⁾.

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 ^(26, 27).

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) ⁽²⁸⁾.

1. Tratamiento estabilizador del tetrámero: tafamidis (Vyndaqel ®) 20 mg está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica ⁽²⁹⁾, y tafamidis 61 mg 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 ⁽³⁰⁾.
2. Tratamiento silenciador, inhibidor del ARNm de transtiretina y síntesis de proteínas: se dispone de patisirán (Onpattro ®) ⁽³¹⁾ (ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario, siARN, por sus siglas en inglés, *small interference RNA*), por vía intravenosa (IV); de vutrisirán (Amvuttra ®) ⁽³²⁾ (un siARN conjugado con nucleósidos 2'-fluoro y 2'-O-metilo), por vía subcutánea (SC); de inotersén (Tegsedi ®) ⁽³³⁾ (oligonucleótido

antisentido, ASO, por sus siglas en inglés, *Antisense Oligonucleotide*), cuya vía de administración es la SC; y de eplontersén⁽³⁴⁾, 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. Y vutrisirán además, está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM (ATTR-CM).

Acoramidis (Beyontra®), el medicamento objeto de evaluación, es otro medicamento estabilizador del tetrámero, que se ha autorizado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante en pacientes adultos con CM⁽³⁵⁾. Así, tafamidis 61 mg y vutrisirán se consideran comparadores con indicación compartida con acoramidis (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 del medicamento objeto de evaluación en la indicación autorizada.

Acoramidis (Beyontra®)

Acoramidis (Beyontra®) está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM (ATTR-CM)^(35, 36).

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. No hay datos de eficacia en pacientes con clase IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (*New York Heart Association*, NYHA). No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas. Se debe reanudar la administración a la siguiente hora programada. No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (≥ 65 años). Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) 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. No se recomienda utilizar acoramidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Acoramidis dispone de una autorización completa desde febrero de 2025⁽³⁶⁾. En noviembre de 2018 fue designado medicamento huérfano, pero tras la revisión de las condiciones de designación de manera previa a la autorización del medicamento, y tras solicitud de nuevos datos por parte del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP, del inglés, *Committee of Orphan Medicinal Products*), la solicitud fue retirada por el desarrollador en diciembre 2024⁽¹⁷⁾.

Farmacología

La miocardiopatía amiloide por transtiretina se inicia por la disociación del tetrámero de TTR en sus monómeros constituyentes. Estos se pliegan de forma incorrecta y se agregan como precursores oligoméricos de amiloide que se depositan en el corazón, donde se organizan en fibrillas de amiloide. Acoramidis es un estabilizador específico de la TTR. Acoramidis fue diseñado para imitar la variante genética protectora contra la enfermedad (T119M), a través de la formación de enlaces de hidrógeno con los residuos de serina adyacentes dentro de ambos sitios de unión a la tiroxina del tetrámero. Esta interacción mejora la estabilidad del tetrámero, inhibiendo su disociación en monómeros, lo que ralentiza el proceso amiloidogénico que da lugar a la ATTR-CM. En el estudio *ATTRibute-CM*, en los pacientes (con ATTR de tipo nativa o variante) tratados con acoramidis (712 mg dos veces al día), se observó una estabilización casi completa (≥ 90 %) de la TTR⁽³⁶⁾.

Eficacia

Estudio pivotal

Diseño

La eficacia y seguridad de acoramidis en ATTR-CM se han evaluado en el ensayo clínico (EC) *ATTRibute-CM, AG10-301* (37), un EC multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 632 participantes con ATTR-CM de tipo nativa o variante (hereditaria o *de novo*) e insuficiencia cardiaca de clase I-III según la NYHA, con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca.

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 (Tasa de Filtración Glomerular estimada) (≥ 45 frente a ≤ 45 mL/min/1,73 m²).

Los pacientes debían tener entre 18 y 90 años en el momento de la aleatorización. Debían tener un diagnóstico establecido de miocardiopatía hipertrófica con TTR de tipo silvestre o una variante de genotipo de TTR (confirmado mediante genotipificación), evidencia de insuficiencia cardíaca, síntomas de clase I-III de la NYHA debidos a miocardiopatía hipertrófica con ATTR, capacidad para caminar ≥ 150 m en al menos dos pruebas de 6-MWT (del inglés *6-minute Walk Test*), un nivel de NT-proBNP ≥ 300 pg/ml y < 8500 pg/ml en la selección, y un grosor de la pared del VI (tabique interventricular o pared posterior del ventrículo izquierdo) ≥ 12 mm. Los pacientes no fueron elegibles para participar en el estudio por razones que incluían, entre otras: diagnóstico confirmado de amiloidosis de cadenas ligeras (AL); infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en los 90 días previos a la selección; o TFGe < 15 ml/min/1,73 m² en la selección.

No se permitió el uso de tafamidis durante el primer año, pero sí a partir de entonces. El uso con tratamientos silenciadores (patisirán e inotersén) no estuvo permitido durante todo el estudio. Además, se excluyeron a aquellos pacientes que estuvieran en tratamiento con patisirán en los primeros 90 días e inotersén en 180 días previos al inicio del estudio.

El estudio empleó un diseño de estudio integrado que consistió en una evaluación funcional de 12 meses (Parte A) y una evaluación de mortalidad, morbilidad y función a los 30 meses (Parte B), cada una con diferentes criterios de valoración principales. A nivel estadístico, el gasto de α total de 0,05 se asignó como 0,01 para la Parte A y 0,04 para la Parte B. Al final de los 12 meses de tratamiento (Parte A), se evaluó la eficacia de acoramidis mediante el análisis de los criterios de valoración funcionales primarios (6-MWT) y los criterios de valoración secundarios clave de calidad de vida relacionada con la salud (KCCQ-OS). La evaluación de la Parte A no cumplió con su criterio de valoración principal y el estudio continuó según lo previsto. Ver Figura 1 con detalles del estudio.

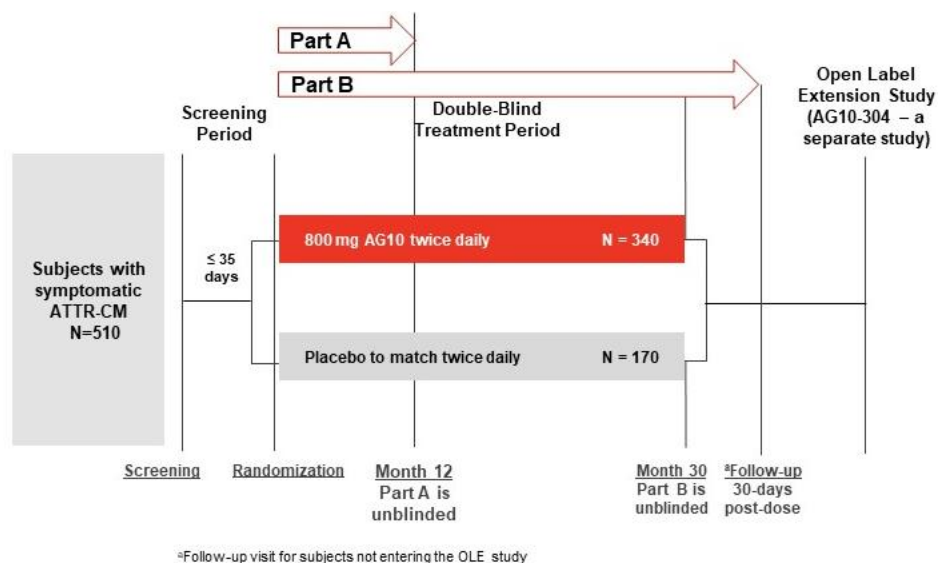


Figura 1. Esquema del estudio principal.

El objetivo principal del estudio fue establecer la superioridad de acoramidis frente a placebo en una variable primaria jerárquica compuesta que incluía la mortalidad por cualquier causa (ACM, del inglés *All-Cause Mortality*), y la frecuencia acumulada de hospitalizaciones por causas cardiovasculares (CVH, del inglés *CV-related Hospitalisation*) (adjudicada por un Comité de Revisión Clínico). Además de estas dos variables, el promotor incluyó a la variable final la diferencia en cambio desde el inicio en NT-proBNP (≥ 500 pg/mL) y el cambio desde el inicio en la prueba de marcha de 6 minutos, 6-MWT, durante una duración fija de tratamiento de 30 meses. Las variables secundarias incluidas fueron la evaluación la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos, la puntuación resumida general del cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-OS, del inglés, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score*) (un instrumento para medir la calidad de vida), el nivel sérico de TTR y la mortalidad por todas las causas hasta el mes 30 (lo cual incluía muerte por cualquier causa, trasplante de hígado o dispositivo mecánico de asistencia cardíaca).

Con respecto a la elección de las variables del ensayo, cabe mencionar que el promotor del EC realizó varias enmiendas, entre las que se encontraba modificar la variable principal para incluir, la prueba 6-MWT y el cambio en NT-proBNP (variables que inicialmente no estaban en el protocolo). Estas modificaciones fueron desaconsejadas por la Agencia Europea del Medicamento, en particular por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (EMA/CHMP) porque NT-proBNP no había demostrado ser un buen predictor para el medicamento en estudio (acoramidis) y la prueba 6-MWT ya se estaba midiendo como objetivo secundario y añadirlo no aportaba mucho más. Además, estas enmiendas pudieron estar provocadas por un desenmascaramiento temprano de los resultados de la Parte A del estudio. No obstante, el CHMP considero que el objetivo principal original (mortalidad por cualquier causa + hospitalizaciones CV) seguía siendo el criterio principal para evaluar la eficacia, y aunque las nuevas variables con los cambios mencionados no se aceptaron como prueba clave, los resultados obtenidos en las variables originales fueron consistentes y suficientes para apoyar la eficacia.

El análisis de eficacia aplicó la prueba estratificada de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) jerárquicamente a la variable ACM y la variable CVH durante el estudio de 30 meses. El método comparó a cada paciente con el resto de los pacientes dentro de cada estrato por pares. En este enfoque jerárquico, primero se comparaba la ACM entre los participantes de cada par y, a continuación, las CVH solo si la comparación de la ACM resultaba en un empate. Para mejorar la interpretación de estos resultados del F-S test, también se realizó un análisis de tasa de victorias⁽³⁸⁾ que lo que hace

es asignar todos los pares tratados y placebo dentro de cada estrato en la misma estructura jerárquica de la prueba F-S.

Los análisis principales de eficacia se llevaron a cabo en los 611 participantes de la población por Intención de Tratar modificada (mITT), sin ningún ajuste para la incorporación de tafamidis de forma abierta. Esta población corresponde a la población que presentaba al estado basal una TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m². En general, los análisis en la población ITT (Intención de Tratar) fueron consistentes con los análisis primarios predefinidos en la población mITT para los criterios de eficacia clave: análisis jerárquico en 2 pasos de la mortalidad por cualquier causa (ACM) y hospitalización cardiovascular (CVH) durante un período de 30 meses; ACM o primera CVH; ACM; tiempo hasta la primera CVH; y frecuencia anualizada de CVH. Además, se informaron resultados consistentes para el criterio de valoración primario de 4 componentes. Para todos estos criterios de valoración se informaron tamaños de efecto y valores p que habrían llevado a la misma conclusión si el ITT, y no el mITT, se hubiera predefinido como el conjunto de análisis para el análisis primario. El solicitante ha realizado varios análisis de sensibilidad del criterio de valoración principal para examinar el impacto de los datos faltantes en la interpretación de los resultados.

Resultados

La población del estudio fue representativa de la población general con miocardiopatía hipertrófica asociada a la ATTR. En general, la edad media en el momento de la aleatorización fue de 77 años y casi todos los pacientes (96,6 %) tenían ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (90,8 %), blancos (87,9 %), con diagnóstico reciente de miocardiopatía hipertrófica asociada a ATTR-CM (media de 1,2 años, rango de 0 a 10,1 años) y se encontraban en la clase II de la NYHA (72,7 %). Noventa y nueve pacientes (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. En total, cuatro pacientes eran homocigotos para la mutación TTR (todos V122I). La mayoría de los pacientes (75,9 %) recibieron un diagnóstico no invasivo sin biopsia endomiocárdica. En general, el 57,8 % de los pacientes presentaba fibrilación auricular, el 18,8 % tenía un marcapasos permanente y el 43,4 % había tenido cirugía previa de liberación del túnel carpiano. Estas características basales de los antecedentes de ATTR-CM, así como los factores de estratificación se mantuvieron en general equilibradas entre los grupos de tratamiento.

El número de pacientes que iniciaron tafamidis en cualquier momento del estudio (es decir, antes o después de la visita del mes 12) fue mayor en el grupo placebo que en el brazo de tratamiento con acoramidis. Un total de 107 participantes recibieron tafamidis, 61 (14,9 %) en el brazo de acoramidis y 46 (22,8 %) en el brazo de placebo. En general, la mediana de tiempo hasta el inicio de tafamidis (en relación con la aleatorización) y la mediana de duración de la exposición a tafamidis durante el estudio fueron de 17,22 y 11,40 meses, respectivamente, y fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento.

A nivel farmacodinámico, cabe mencionar que acoramidis mostró una estabilización casi completa (≥ 90 %) de la TTR desde el día 28 hasta el mes 30 incluyendo los genotipos más prevalentes (V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) y V122I (p.V142I)). Esta estabilización se asoció con un aumento sostenido de los niveles de TTR en comparación con placebo. Además, acoramidis redujo el aumento de biomarcadores cardíacos como NT-proBNP y troponina I, y mostró un perfil renal estable tras un aumento inicial de la creatinina sérica, a diferencia del grupo placebo, que presentó un deterioro progresivo de la función renal. Los cambios renales observados con acoramidis fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Los resultados más importantes desde el punto de vista regulatorio fueron:

1) La combinación jerárquica de mortalidad por cualquier causa y hospitalización CV en un periodo de 30 meses (objetivo primario según la definición inicial antes de las enmiendas en la población mITT). Numéricamente se alcanzó significación estadística en la prueba F-S de dos componentes, lo que demostró la superioridad del tratamiento con acoramidis frente a placebo (valor de p nominal = 0,0182). La tasa o cociente de victorias (es el número de pares con

«ganancias» de los pacientes tratados con acoramidis dividido por el número de pares con «ganancias» de los pacientes tratados con placebo fue de 1,464 (IC del 95%: 1,067; 2,009). Este resultado corresponde a la variable principal compuesta según el asesoramiento científico recibido y a criterio del CHMP. Se notificó mortalidad por cualquier causa en el 19,3 % y el 25,7 % de los pacientes de los grupos de acoramidis y placebo, respectivamente. La frecuencia de hospitalizaciones por causas CV fue de 0,29 en el brazo de acoramidis y de 0,55 en el brazo placebo. El cociente de riesgo relativo para esta variable fue de 0,496, con un valor de p nominal < 0,0001. Ver Tabla 2 del Anexo.

2) Tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización CV. Las curvas de Kaplan-Meier (KM) para este compuesto comenzaron a separarse en el mes 3 y este efecto se mantuvo, divergiendo constantemente hasta el mes 30. El evento compuesto (tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización CV) se reportó en 147 (35,9%) y 102 (50,5%) participantes tratados con acoramidis y placebo, respectivamente. Un análisis de regresión de Cox indicó una disminución del riesgo (Hazard) del 35,5% en el riesgo de la variable compuesta de mortalidad por cualquier causa (ACM) o primera hospitalización CV a los 30 meses en el grupo tratado con acoramidis frente a placebo (HR: 0,645; IC del 95 %: 0,500; 0,832); valor de p nominal = 0,0008). Ver Figura 2. La diferencia se debió principalmente a las primeras hospitalizaciones CV.

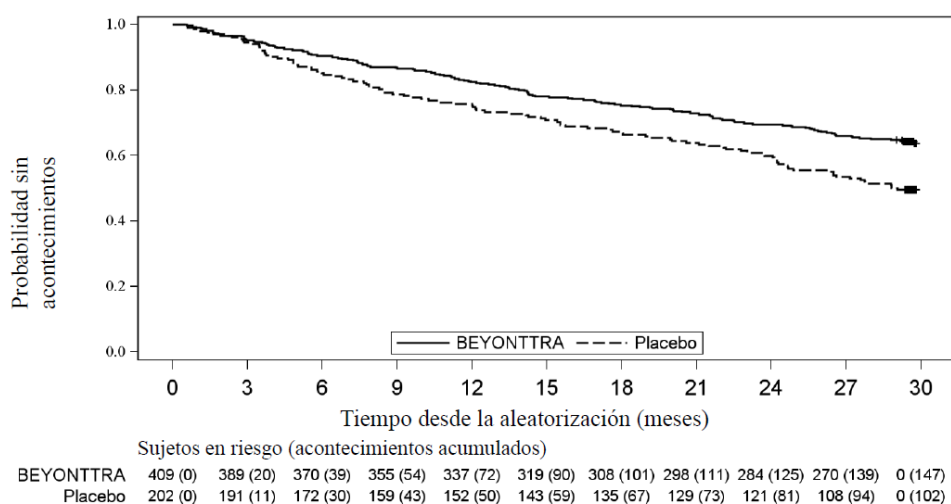


Figura 2. Tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por causas cardiovasculares.

La variable compuesta modificada que se estableció como variable final, que incluía una combinación jerárquica de 4 variables, según la prueba F-S fue de 1,772 (IC del 96 %: 1,402, 2,240), indicando que los pacientes tenían un 77,2 % más de probabilidades de beneficiarse tras el tratamiento con acoramidis frente al tratamiento con placebo. No obstante, aunque la prueba F-S se ha utilizado para caracterizar la eficacia de medicamentos cardiovasculares, existió una preocupación importante porque el solicitante modificó el objetivo primario cuando todos los pacientes ya habían sido incluidos en el estudio, en contra de la asesoría de la EMA, y tal y como se ha comentado. Este resultado estuvo, en gran medida, impulsado por la frecuencia acumulada de hospitalizaciones CV y la diferencia en NT-proBNP. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) indicó que la mayoría de los empates (55 % en la prueba F-S y 58 % en la tasa de victorias) se resolvieron con los dos primeros componentes del análisis principal. Esta argumentación no fue sustentada completamente; el principal factor que contribuyó a las victorias fue el NT-proBNP, que representó más de un tercio de las victorias contabilizadas. El solicitante proporcionó varios análisis de sensibilidad utilizando diferentes umbrales para el NT-proBNP, la imputación de valores y la exclusión de los pacientes que recibían acoramidis. Estos análisis de sensibilidad no tuvieron un impacto relevante en el resultado general, pero no alteraron las preocupaciones generales asociadas con el criterio de valoración y por eso se autorizó el medicamento en base a la variable principal final.

Con respecto a las variables secundarias relevantes, el efecto del tratamiento con acoramidis sobre la capacidad funcional y el estado de salud, se evaluó mediante el 6-MWT y la puntuación resumida general del KCCQ-OS (compuesta por los dominios de limitación física, síntomas, limitación social y calidad de vida, respectivamente). Valores altos en ambas variables indicaban un mejor estado de salud (Ver Tabla 3 del Anexo). Se observó un efecto del tratamiento favorable a acoramidis por primera vez para 6-MWT y KCCQ-OS en el mes 18 y el mes 3 respectivamente, que se mantuvo hasta el mes 30. En particular en la prueba 6-MWT se observó una diferencia media ajustada de 40 metros (39,64, IC del 95 %: 20,18; 59,10) a los 30 meses, estadísticamente y clínicamente relevante (valor de $p < 0,0001$), y en la prueba KCCQ-OS se observó una diferencia media ajustada de 9,94 puntos (IC del 95 %: 5,79; 14,10), lo que supone una mejora moderada aunque estadísticamente significativa (valor de $p < 0,0001$) del mes 3 al 30. Además, con respecto a la variable de retraso en la hospitalización CV, se observó un retraso en la primera hospitalización con respecto al placebo, ya que se separaron las curvas Kaplan-Meier desde el mes 3 hasta el mes 30; con un HR de 0,601 (IC del 95 %: 0,451; 0,800), valor de p nominal = 0,0005.

Con respecto a las variables clave secundarias cabe mencionar que el orden jerárquico no estuvo claro. El cambio desde el inicio hasta el mes 30 en los niveles séricos de TTR se clasificó en tercer lugar, pero debería de haberse situado al final, mientras que la mortalidad por cualquier causa a los 30 meses (modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox), que figuró en cuarto lugar, debería de haberse situado en primer lugar por su relevancia clínica y para el paciente.

En este sentido, se van a indicar los resultados en la mortalidad por cualquier casusa. La curva de KM para el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa en la población mITT, incluyendo trasplante cardíaco y dispositivo de asistencia mecánica cardíaca puede observarse en la Figura 3. Se observó que las curvas se cruzaron varias veces al inicio del estudio, antes de su eventual separación a partir de los 19 meses. Numéricamente, la mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron acoramidis, pero no se observó una mejoría significativa para la mortalidad por cualquier causa. Se notificó mortalidad relacionada con enfermedades CV en el 14,9 % y el 21,3 % de los pacientes en los grupos de acoramidis y placebo, respectivamente. Y tal y como se ha mencionado anteriormente, la mortalidad por cualquier causa se observó en el 19,3 % y 25,7 % de los pacientes en los grupos de acoramidis y placebo, respectivamente, con un cociente de riesgos, hazard ratio, HR: 0,772 (IC del 95 %: 0,542; 1,102; valor de $p = 0,1543$, según modelo de riesgos proporcionales de Cox).

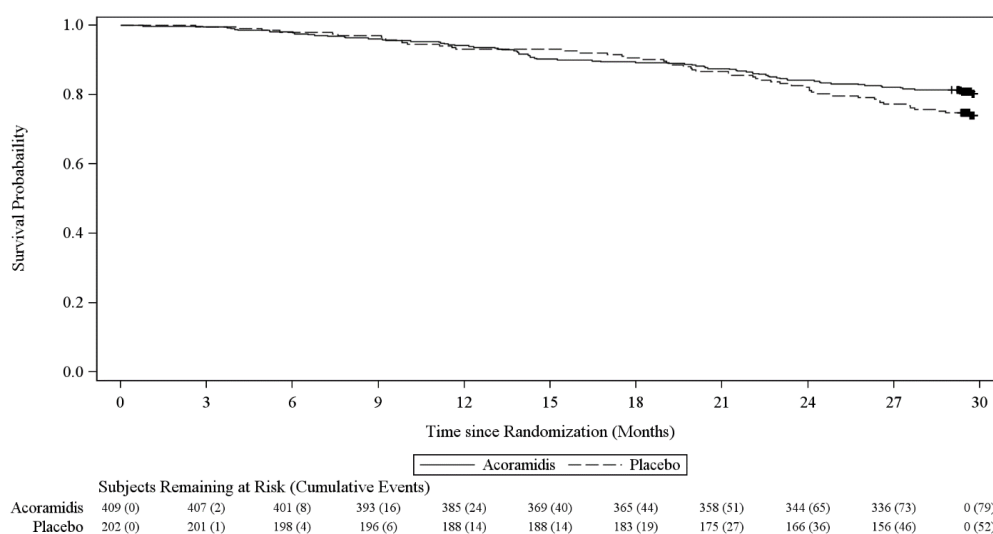


Figura 3. Curva Kaplan-Meier (KM) de mortalidad por cualquier causa hasta el mes 30 en la población mITT.

Por último, con respecto a los análisis realizados, los resultados de eficacia sobre la ACM y las CVH en un período de 30 meses, tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o la primera hospitalización CV, y hospitalización

relacionada con causas CV demostrados en la población mITT también se observaron en la población ITT (todos los sujetos aleatorizados independientemente de la TFGe inicial).

Para finalizar, se dispone de los resultados del estudio de extensión hasta los 42 meses (39). Los pacientes que recibieron acoramidis y placebo hasta el mes 30 en el estudio *ATTRibute-CM* continuaron con acoramidis o pasaron a recibir acoramidis, respectivamente. Los pacientes que recibieron tafamidis de manera concomitante en *ATTRibute-CM* debían discontinuarlo para ser elegibles para participar en el estudio de extensión. En total, 438 de 632 participantes en *ATTRibute-CM* completaron el tratamiento, y 389 se inscribieron en el estudio de extensión (263 de los que ya recibían acoramidis y 126 pacientes pasaron de recibir placebo a acoramidis). El HR para ACM o la primera hospitalización CVH fue 0,57 (IC 95 %: 0,46; 0,72) en el mes 42 basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado (valor de p <0.0001), a favor del tratamiento con acoramidis de forma continuada. Se realizaron análisis similares para ACM por separado y para la primera hospitalización CVH por separado, con HR de 0,64 (IC 95 %: 0,47; 0,88) y 0,53 (IC 95 %: 0,41; 0,69), respectivamente en el mes 42. Los efectos del tratamiento para NT-proBNP y la 6-MWT también favorecieron el tratamiento con acoramidis de forma continuada. Al iniciar el tratamiento con acoramidis en el grupo de placebo a acoramidis, se observó un aumento rápido en la transtiretina sérica. La calidad de vida, evaluada mediante la puntuación global del KCCQ, se mantuvo en los pacientes que recibieron acoramidis de forma continuada en comparación con los que pasaron de placebo a acoramidis. No se identificaron nuevos problemas de seguridad clínicamente importantes en esta evaluación a largo plazo.

Análisis de subgrupos

El solicitante proporcionó análisis por subgrupos en la variable principal de eficacia y en las variables secundarias, incluyendo 6-MWT, mortalidad por cualquier causa y tasa acumulada de hospitalizaciones CV. En general, los resultados fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos (según parámetro de estratificación (ATTR tipo wt o variante), las clases de la NYHA y el estadio del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido (NAC) de la ATTR, excepto en los pacientes con NYHA clase III y NAC ATTR III (Ver Figura 4).

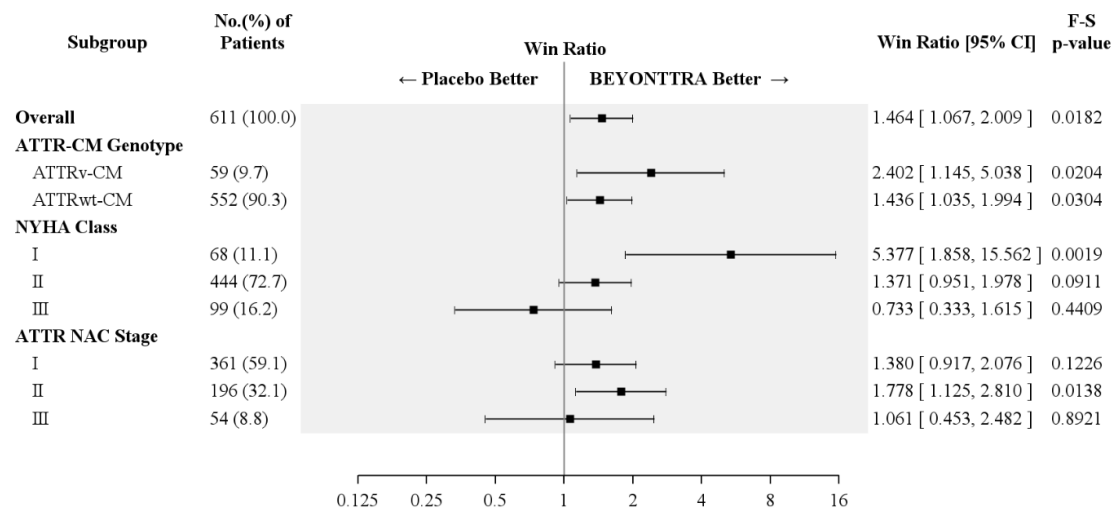


Figura 4. Combinación jerárquica de la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por causas cardiovasculares, resultados de la prueba F-S y el cociente de victorias total y por subgrupo (población mITT)

Abreviaturas: ACM = mortalidad por cualquier causa; ATTRwt-CM = ATTR-CM de tipo nativa; ATTRv-CM = ATTR-CM variante; CVH = hospitalizaciones por causas cardiovasculares; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = Centro Nacional de Amiloidosis (Londres, Reino Unido); NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York; NAC estadio I (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml y TFGe ≥ 45 ml/min/1,73 m2), estadio II

(NT-proBNP \leq 3000 pg/ml y TFGe $<$ 45 ml/min/1,73 m² o NT proBNP $>$ 3 000 pg/ml y TFGe \geq 45 ml/min/1,73 m²), estadio III (NT-proBNP $>$ 3 000 pg/ml y TFGe $<$ 45 ml/min/1,73 m²).

No obstante, y aunque algunos de estos subgrupos no estuvieron dotados de un número de muestra suficiente como para dotarle de suficiente potencia a los resultados, hubo consonancia al establecer que los pacientes con peor función cardíaca (NYHA clase III y ATTR NAC IIII) tuvieron peores respuestas globalmente con acoramidis, y por lo tanto, así se describió en FT.

La aleatorización no se estratificó por región o centro. El solicitante proporcionó análisis de subgrupos para «EE. UU. (~20 %) frente al resto del mundo (~80 %)», pero no para la UE por separado. Se proporcionó un análisis de subgrupos para la UE: 355 de 611 pacientes fueron reclutados en la UE y aunque no se alcanzó la significación estadística para el análisis jerárquico de dos pasos de ACM y CVH en los centros de la UE, la evaluación del CHMP consideró que los datos eran principalmente consistentes para los análisis primarios y secundarios clave en la UE, en comparación con la población general.

Seguridad

El conjunto de seguridad de acoramidis es una base de datos del programa de desarrollo clínico que incluye los eventos adversos (EA) de 12 EC, de los cuáles, 3 son EC de fase 3 con pacientes sintomáticos con ATTR-CMN (el estudio pivotal *AG10-301*, *ATTRibute-CM*, el estudio de extensión del pivotal, *AG10-304* y el estudio llevado a cabo en Japón, *ALXN2060-TAC-302*). En este programa clínico se han expuesto 792 pacientes a acoramidis, con una exposición media de 2,47 años (N = 563). Ningún resultado ya sea del estudio pivotal o del resto de estudios ha suscitado preocupaciones importantes de seguridad.

En el estudio pivotal *ATTRibute-CM*, 421 pacientes con ATTR-CM han sido expuestos a acoramidis 712 mg (dos comprimidos de 356 mg) administrados por vía oral dos veces al día con una duración fija de tratamiento de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM. En general, el patrón de EA fue consistente con la enfermedad en estudio y las comorbilidades esperadas para la población ATTR-CM (la edad media de los pacientes fue de 77,3 \pm 6,6 años).

Las interrupciones debidas EA fue similar en los grupos de acoramidis y placebo fue similar (acoramidis: 9,3 %; placebo: 8,5 %). La incidencia general de EA durante el tratamiento fue similar en el brazo de acoramidis y en el brazo placebo (98,1 % y 97,6 %, respectivamente) y favoreció a acoramidis en comparación con placebo en cuanto a EA graves (EAG) (54,6 % frente a 64,9 %), EA que conllevaron a hospitalización (50,4 % frente a 60,7 %), y EA con desenlace mortal (14,3 % frente a 17,1 %). La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada (acoramidis: 60,8 %; placebo: 52,1 %).

Los EA más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca (acoramidis: 24,0 %; placebo: 39,3 %), fibrilación auricular (acoramidis: 16,6 %; placebo: 21,8 %), COVID-19 (acoramidis: 21,1 %; placebo: 14,2 %), disnea (acoramidis: 12,4 %; placebo: 19 %), estreñimiento (acoramidis: 12,4 %; placebo: 15,2 %), diarrea (acoramidis: 11,6 %; placebo: 7,6 %), gota (acoramidis: 11,2 %; placebo: 8,1 %) y caídas (acoramidis: 15,9 %; placebo: 18,5 %). Los EAG notificados con mayor inclusión fueron insuficiencia cardíaca (acoramidis: 10,7 %; placebo: 18,5 %), insuficiencia cardíaca aguda (acoramidis: 5,0 %; placebo: 6,6 %), fibrilación auricular (acoramidis: 4,5 %; placebo: 7,1 %), lesión renal aguda (acoramidis: 5,0 %; placebo: 3,8 %), neumonía por COVID-19 (acoramidis: 0,5 %; placebo: 3,8 %) y caídas (acoramidis: 3,1 %; placebo: 0,9 %). Los EA más comunes con desenlace mortal en ambos grupos fueron trastornos cardíacos, específicamente insuficiencia cardíaca (acoramidis, 4,3 %; placebo, 3,8 %).

No se encontró evidencia que estableciera una relación causal entre acoramidis y las caídas. Los datos de seguridad frente a caídas fueron consistentes con la población de pacientes de edad avanzada del estudio y no se observó un desequilibrio clínicamente significativo entre los grupos de tratamiento.

Los cambios medios con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Los intervalos medios del ECG al inicio en ambos grupos de tratamiento fueron consistentes y no variaron significativamente a lo largo del estudio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas o clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio (hematología y bioquímica clínica) entre los grupos de tratamiento, excepto un ligero aumento de la creatinina (aproximadamente un 15 %) y una disminución de la TFGe (acoramidis: -8,2 ml/min y placebo: -0,7 ml/min), que fueron más pronunciados el día 28. Este cambio en la TFGe y la creatinina sérica fue de naturaleza no progresiva, reversible en aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento y no se asoció a una lesión renal, lo que concuerda con un efecto hemodinámico renal. No obstante, el riesgo de empeoramiento de los parámetros renales, especialmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento, se menciona en la sección 4.4 de FT y en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para detallar el riesgo de TFGe y advertir a los médicos sobre la identificación de un efecto hemodinámico renal e incluir la lesión renal como un riesgo potencial importante en el resumen de las preocupaciones de seguridad.

También se observaron EA relacionados con la gota con mayor frecuencia en pacientes tratados con acoramidis en comparación con el grupo placebo (11,2 % frente al 8,1 %). Por último, existe un desequilibrio en la diarrea y un desequilibrio en la interrupción o retirada del medicamento debido a la diarrea, por lo que existe una posibilidad razonable de que la diarrea esté causalmente relacionada con la acoramidis. Los EA que fueron añadidos en la sección 4.8 de FT y con los que podría existir una relación causal con acoramidis han sido diarrea (11,6 %) y gota 11,2 %).

No existen datos del uso de acoramidis en mujeres embarazadas y no se pueden excluir los riesgos en recién nacidos/lactantes, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. La toxicidad reproductiva y del desarrollo se incorporó como un potencial riesgo tras el tratamiento con acoramidis, ya que, aunque las pacientes con ATTR-CM son tradicionalmente mayores, como la edad reproductiva cada vez es mayor no se puede descartar. Cabe mencionar además que, el solo hecho de quedarse embarazada o interrumpir el embarazo podría conllevar riesgos en la población con ATTR-CM.

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 acoramidis es el segundo estabilizador de TTR desarrollado para pacientes con ATTR-CM, una enfermedad con alta necesidad médica debido a su alta morbilidad y mortalidad.

La eficacia y seguridad de acoramidis ha sido estudiada a través del EC *ATTRibute-CM*, un EC de fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 632 participantes con ATTR-CM de tipo nativa o variante (hereditaria o *de novo*).

La población del estudio fue representativa de la vida real, y la población de la UE estaba bien representada con resultados consistentes entre la población general del estudio y la europea. El criterio que debían presentar los pacientes de "síntomas de clase I-III de la NYHA debidos a ATTR-CM" requirió mayor explicación, ya que los pacientes de clase I de la NYHA suelen considerarse asintomáticos en reposo o con ejercicio regular, así se observó ya que no todos los pacientes presentaron enfermedad sintomática o antecedentes de enfermedad sintomática en el momento de la aleatorización. Se clarificó que los pacientes debían presentar síntomas previos o actuales de insuficiencia cardíaca ya que es en esta población sintomática donde se ha observado el beneficio de acoramidis. Entre las características basales de la población que estuvieron más desequilibradas, cabe mencionar la mayor proporción de pacientes hombres (90,8 %) y una mayor representación de pacientes en clase NYHA-II (72,7 %), con una proporción más elevada también de pacientes con mutación V122I (62,5 %) (se podrían incluir de todos los genotipos más

prevalentes V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) y V122I (p.V142I)). Por otro lado, la exclusión de pacientes con TFG_e <30 mL/min/1.73 m² no afectó de forma relevante a los resultados, por lo que a pesar de que la evaluación se llevó a cabo en la MITT que no consideraba estos pacientes, los resultados fueron consistentes y confirmatorios entre ambas poblaciones.

La eficacia de acoramidis en pacientes con ATTR-CM se ha evaluado en ausencia de tratamientos con medicamentos basados en la tecnología ARNi/ASO por lo que se desconoce el efecto del tratamiento combinado con otros tratamientos durante los primeros 12 meses de tratamiento. En este sentido cabe mencionar además que, el número de pacientes que iniciaron tafamidis en cualquier momento del estudio (es decir, antes o después de la visita del mes 12) fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de tratamiento con acoramidis (22,8 % frente a 14,9 %). En el estudio *ATTRibute-CM* se utilizó placebo como comparador frente acoramidis debido a que durante la elaboración del protocolo del estudio *ATTRibute-CM* no había ninguna terapia aprobada para dicha patología, ni tampoco la había al momento de empezar dicho estudio (marzo 2019), ya que tafamidis fue aprobado por la FDA para la ATTR-CM en mayo del 2019 (y más tarde por la EMA, en febrero 2023).

En el caso de los medicamentos estabilizadores de los niveles de TTR, un aumento temprano y significativo de la proteína TTR sérica, se cree que podría resultar en un beneficio clínico para los pacientes con ATTR-CM ⁽⁴⁰⁾. A nivel farmacodinámico, con acoramidis se observó una estabilización casi completa (≥ 90 %) de la TTR en la primera evaluación posterior al inicio de la dosis (día 28), mantenida hasta el mes 30. En todas las mediciones posteriores al inicio (desde el día 28 hasta el mes 30), el nivel de TTR fue mayor en el grupo de acoramidis en comparación con placebo (en el mes 30, cambio medio con respecto al valor inicial de 9,1 mg/dl con acoramidis frente a 1,3 mg/dl con placebo). Con respecto a tafamidis o vutrisirán, el mecanismo de acción de dichos medicamentos es diferente entre sí, con los estabilizadores, como acoramidis y tafamidis, 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. En estudios *in vitro*, acoramidis ha resultado más potente que otros estabilizadores, según un análisis de afinidad de unión a la TTR, estabilidad cinética y desnaturalización mediada por ácido. Estas propiedades podrían contribuir a la capacidad de la acoramidis para lograr una estabilización casi completa de la TTR en muestras de plasma ⁽⁴¹⁾. Por el momento no se dispone de evidencia robusta que demuestre que esa mayor estabilización se traduzca en superioridad clara de resultados en clínicos frente a tafamidis.

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. Con respecto a los resultados de eficacia, la significación estadística en la variable compuesta primaria (final) en la que además de estos criterios anteriormente mencionados, se incluyeron la diferencia desde el inicio en NT-proBNP y el cambio en la prueba 6-MWT se consideran de soporte ya que la inclusión de estas variables en dos enmiendas fue desaconsejada por el CHMP y sujeto a una objeción mayor en la evaluación.

Los criterios de valoración que se han considerado más importantes para la evaluación, y que fueron inicialmente definidos, fueron la ACV y CVH, y mostraron un beneficio clínicamente relevante y estadísticamente significativo, debido principalmente a una reducción de la hospitalización CV a los 30 meses de tratamiento. También los resultados en el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización se consideran relevantes. Estos resultados se han acompañado de un beneficio de pequeño a moderado en la calidad de vida, 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. Además, acoramidis ha demostrado un beneficio a nivel de biomarcadores cardíacos, frenando el aumento e incluso reduciendo el NTproBNP (marcador de daño cardíaco) ⁽³⁷⁾.

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. En este sentido, el patrón de las curvas KM de la mortalidad por cualquier causa se asemeja en parte a lo que se observó con tafamidis ⁽⁴⁹⁾, con una divergencia de las curvas a los 18 meses en el caso de tafamidis y de los 19 meses en el caso de acoramidis. El cruce de las curvas en los primeros momentos no debe sobreinterpretarse, pero señala la necesidad de una interpretación cautelosa de los resultados en los puntos temporales posteriores.

Teniendo entonces en cuenta los resultados de eficacia, esta se puede considerar completamente establecida en etapas tempranas de la enfermedad; sin embargo, y aún a pesar de la falta de potencia estadística para la población de clase NYHA-III y NAC-III y con peor función cardíaca, los datos mostraron signos consistentes de que esta población se beneficia menos (y así se ha reflejado en FT).

Los resultados del estudio de extensión a largo plazo han confirmado el beneficio del tratamiento con acoramidis de forma continuada hasta los 42 meses tras el tratamiento ⁽³⁹⁾.

Acoramidis 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 421 participantes con ATTR-CM a acoramidis 712 mg (dos comprimidos de 356 mg) administrados por vía oral dos veces al día, con una duración fija de tratamiento de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM. La frecuencia, el tipo y la gravedad generales de los EAG fueron similares en los grupos de tratamiento con acoramidis y placebo. 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.

En base a los datos del estudio clínico, los EA más frecuentemente observados en el brazo de acoramidis fueron diarrea (11,6 %) y gota (11,2 %). La diarrea, así como la interrupción o retirada del medicamento debido a la misma, es un EA preocupante dada la fragilidad de los pacientes. También se observaron EA transitorios de gota con mayor frecuencia en pacientes tratados con acoramidis en comparación con el grupo placebo (11,2 % frente al 8,1 %). Teóricamente, la inhibición de acoramidis sobre los transportadores de urato y aniones orgánicos como SLC2A9, URATI, OATI y OAT3 podría influir ya que son transportadores renales clave ⁽⁴²⁾, y en consecuencia, alteraciones en la función de estos transportadores podrían aumentar los niveles de ácido úrico y favorecer la hiperuricemia y la gota. No obstante, estos hallazgos clínicos aún no se han demostrado. En base a un estudio clínico en voluntarios adultos sanos, no se espera que la inhibición de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)-1 y -3 dé lugar a interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con los sustratos de OAT-1 y OAT-3.

Las principales incertidumbres y limitaciones sobre los EA de acoramidis se relacionan con los parámetros renales y la función renal. Aunque la evidencia sobre pacientes con empeoramiento de la TFGe no indica claramente una nefrotoxicidad clara, y pese a que el número de pacientes que empeoran la función renal y no mejoran con la interrupción del tratamiento parece ser similares en frecuencia y características entre los grupos de tratamiento, desde el punto de vista clínico, actualmente no se puede descartar claramente el riesgo de nefrotoxicidad, especialmente si el paciente presenta un riesgo relacionado con la enfermedad de desarrollar insuficiencia renal y presenta hipotensión crónica. La enfermedad subyacente, los cambios de líquidos y la CM también podrían conducir a una variabilidad en la función renal, tal y como se ha observado con otros medicamentos para el tratamiento de la ATTR-PN. En este sentido, las alteraciones de la función renal se han advertido en FT y en el PGR. Los datos del estudio *ATTRIBUTE-CM* muestran que, aunque al inicio se observa un aumento transitorio de la creatinina, la función renal permanece estable a largo plazo con acoramidis. Estos cambios son reversibles al suspender el tratamiento y no indican lesión renal, sino un efecto hemodinámico. La ausencia de EA renales, junto con la mejor supervivencia cardiovascular, respaldaría que acoramidis no es nefrotóxico, ya que la toxicidad renal típicamente se asocia con peores resultados cardiovasculares ^(35,37).

La toxicidad reproductiva y del desarrollo debe de tenerse en cuenta por las mujeres que se queden embarazadas. La insuficiencia cardíaca y los problemas cardíacos estuvieron mayormente balanceados entre los dos grupos. Por último,

como se trata de una enfermedad crónica y progresiva, se espera que puedan proporcionarse datos de farmacovigilancia a largo plazo.

En el tratamiento de las amiloidosis por transtiretina ATTRh/wt, una de las opciones no farmacológicas 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 extracardíaca 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 (^{43, 44, 45, 46, 47}). Estas supervivencias son mayores que las registradas antiguamente (46 %) (⁴⁸), 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 20 mg está autorizado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1, y tafamidis 61 mg en pacientes adultos con amiloidosis cardíaca por transtiretina (tanto hereditaria como wt). La eficacia de tafamidis en ATTR-CM procede del EC *ATTR-ACT* (⁴⁹), 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 recogido 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 compuesta 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 es 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⁽⁵⁰⁾. No obstante, cabe mencionar que este efecto se ha descrito con todos estos medicamentos en pacientes con daño cardíaco avanzado aunque 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.

Vutrisirán está autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio I o 2, y en pacientes con amiloidosis ATTRwt o ATTRh con CM. La eficacia en pacientes con ATTR-CM se estudió a través del EC *HELIOS-B*⁽⁵¹⁾, un EC de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 25 mg de vutrisirán por vía SC una vez cada 3 meses, o placebo. En el momento basal, el 40 % de los pacientes recibía 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 mediana de edad de los pacientes fue de 77 años y el 92 % eran hombres. 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. 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 insuficiencia cardíaca, 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 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 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 para la variable primaria compuesta mostraron una respuesta favorable para vutrisirán tanto en la población global y de la población en monoterapia, también lo fue en las variables secundarias. En el subgrupo de pacientes en tratamiento de base con tafamidis, el efecto de vutrisirán era menor (HR = 0,785; IC del 95 %: 0,511; 1,207). También lo fue en el subgrupo de pacientes con ATTRh (HR = 0,922; IC del 95 %: 0,494; 1,724), así como en los pacientes con daño cardíaco avanzado (NYHA III, HR = 0,681, IC del 95 %: 0,330; 1,406). No obstante, en estos dos últimos subgrupos, el número de pacientes era limitado, por lo que los resultados hay que interpretarlos con cautela. 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 alanina aminotransferasa (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. En su mayoría los pacientes fueron asintomáticos, y se normalizaron posteriormente. En los estudios *HELIOS-A* y *HELIOS-B*, 4 (3,3 %) y 1 (0,3 %) pacientes tratados con vutrisirán respectivamente, presentaron anticuerpos antifármaco (AAF), y no se observó aparentemente ningún efecto en la eficacia y seguridad.

En lo que respecta a la comparación entre tratamientos, en una revisión reciente ⁽⁵²⁾, 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 ^(53, 54). 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* (acoramidis) y *HELIOS-B* (vutrisirán) en comparación con los pacientes del ensayo *ATTR-ACT* (tafamidis). Además, la evidencia de progresión menos rápida de la enfermedad en los brazos placebo en los ensayos más recientes afecta el 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 acoramidis, como parte de la solicitud de mantenimiento de medicamento huérfano (que fue retirada) ^(Error! Marcador no definido.) presentó una comparación indirecta ajustada de acoramidis frente a tafamidis, utilizando los datos de pacientes individuales de acoramidis (*ATTRibute-CM*) y los datos agregados y publicados de tafamidis (*ATTR-ACT*). Esta comparación no justificó el beneficio significativo de acoramidis frente a tafamidis. 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 tafamidis después de los primeros 12 meses para los pacientes tanto del grupo de acoramidis como del grupo placebo. El 14,5 % de los pacientes del grupo de acoramidis y el 21,8 % del grupo placebo recibieron tafamidis concomitante después del mes 12; uso concomitante de otros medicamentos que no se dió por ejemplo en *ATTR-ACT*. Además, la adición de tafamidis 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 tafamidis 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 acoramidis frente a tafamidis, 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 acoramidis (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) ⁽⁵⁵⁾ revisó el beneficio clínico significativo de vutrisirán en comparación con los tratamientos disponibles, incluidos tafamidis y 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 respalda 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). El COMP concluyó que se trataba de un número reducido de pacientes, con datos no significativos; además, muchos pacientes recibieron 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 con 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* ⁽³⁹⁾). El solicitante no presentó una comparación directa (o indirecta) válida con acoramidis que permitiera confirmar

superioridad de vutrisirán frente a acoramidís, el reclamo de beneficio significativo se fundamenta únicamente en una comparación 'naïve' entre los ensayos.

Por otro lado, disponemos de una revisión sistemática y metaanálisis ⁽⁵⁶⁾, donde se ha evaluado la eficacia y seguridad de distintos tratamientos para ATTR-CM, entre los que se incluyen, estabilizadores de TTR como tafamidís y acoramidís, 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 $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$), 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 $p < 0,01$; $I^2 = 17\%$) 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) ⁽⁵⁷⁾ indicó que no hay datos suficientes para comparar directamente los beneficios netos para la salud entre los tratamientos destinados a pacientes con ATTR-CM (acoramidís, vutrisirán y tafamidís), debido principalmente a las diferencias entre EC. En el ensayo *ATTRibute-CM*, la supervivencia a 30 meses fue 81 % con acoramidís frente a 74 % con placebo, diferencia que no fue estadísticamente significativa, y sin embargo, en el EC *ATTR-ACT*, tafamidís 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 acoramidís sea superior a tafamidís en supervivencia, porque los datos de acoramidís no muestran una mejora estadísticamente significativa. La principal diferencia entre los estudios *ATTR-ACT* y *ATTRibute-CM* radica en que los pacientes del *ATTR-ACT* tenían una enfermedad más avanzada y, en este momento, el tratamiento y el diagnóstico ha mejorado, lo cual se traduce en los datos de *ATTRibute-CM*. Esto se refleja en la tasa de supervivencia del grupo placebo en *ATTRibute-CM* (74 %), que es más alta que la de los pacientes placebo en *ATTR-ACT* (57 %). Esta diferencia en las poblaciones podría explicar por qué, a los 30 meses, no se alcanzó significancia estadística en la mortalidad por todas las causas en el estudio con acoramidís, aunque en el análisis del estudio de extensión a los 36 y 42 meses sí se observó una mejora ⁽³⁹⁾. 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 tafamidís ⁽⁵⁸⁾ del NICE (Reino Unido), se indica que no hay evidencia suficiente para comparar directamente los beneficios netos para la salud entre vutrisirán y tafamidís o acoramidís. Por su parte, el G-BA (Alemania) ha indicado que el efecto de tafamidís sobre el mejor tratamiento disponible (aún no se ha comparado directamente frente a vutrisirán o acoramidís) es de beneficio adicional ⁽⁵⁹⁾.

Teniendo esto en cuenta, tafamidís, vutrisirán y acoramidís 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

Acoramidis se ha 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*).

La eficacia de acoramidis en pacientes con ATTR-CM se evaluó en ausencia de tratamientos con medicamentos basados en la tecnología ARNi/ASO autorizados en ATTRh-PN, pero que han demostrado, cierto beneficio CV en los primeros 12 meses de tratamiento en ausencia de tafamidis. Por lo tanto, no se ha demostrado un beneficio relevante como terapia de combinación.

Las variables de eficacia consideradas más importantes para la evaluación son la variable compuesta de mortalidad por todas las causas y hospitalización por eventos CV durante un período de 30 meses, donde 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), donde se observaron beneficios a partir de los 3 meses. 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 si a favor del brazo de acoramidis. Los resultados del estudio de extensión a largo plazo han confirmado el beneficio del tratamiento con acoramidis de forma continuada hasta los 42 meses tras el tratamiento.

La eficacia es menor y con evidencia limitada en pacientes de clase III de la NYHA, al igual que ha ocurrido con otros medicamentos estabilizadores donde la eficacia en pacientes con mayor afectación cardiaca es menor.

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.

Acoramidis 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 vutrisirán. Tafamidis al igual que 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 terapéutica 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.

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), 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 ⁽²⁹⁾	Vutrisirán ⁽³²⁾	Acoramidis ⁽³⁵⁾
Presentación	Cápsulas blandas de 61 mg (ATTR-CM).	Solución inyectable en jeringa precargada con 25 mg/ 0,5 ml.	Comprimidos recubiertos con película de 356 mg.
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 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>	<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>

	pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de tafamidis en la población pediátrica no es relevante.		
Indicación autorizada en FT o no	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM (tafamidis 61 mg) - Tratamiento de la amiloidosis por TTR en pacientes adultos con PN sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (tafamidis 20 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM -Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2. 	- Tratamiento de la amiloidosis por TTR de tipo nativa o variante en pacientes adultos con CM.
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>	<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>	Los EA más frecuentes fueron: diarrea y gota.
Utilización de recursos	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.	Vía oral.
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</p>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.</p> <p>Se espera que 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>	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>(o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa). El contenido en sorbitol en medicamentos por vía oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante.</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 del estudio *NEURO-TTTransform* en la población MITT.

Variables	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Variable compuesta de ACM y frecuencia acumulada de las CVH		
Cociente de victorias (IC del 95 %)	1,464 (1,067; 2,009)	
Valor de p F-S ¹	Valor de p = 0,0182	
Número (%) de pacientes vivos en el mes 30 ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Número (%) de pacientes con CVH	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Número total de acontecimientos de CVH	182	170
Frecuencia de CVH al año por paciente (media) ³	0,29	0,55
Cociente de riesgo relativo ⁴	0,496	
Valor de p	p < 0,0001	

Abreviaturas: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = mortalidad por cualquier causa; CVH = hospitalizaciones por causas cardiovasculares; IC = Intervalo de Confianza

Notas:

1 El método F-S compara cada par de pacientes dentro de cada estrato de manera jerárquica, comenzando con la ACM. Si los pares están empatados con la ACM, se les evalúa posteriormente con las CVH.

2 El trasplante cardíaco y la implantación de un dispositivo de asistencia mecánica cardíaca se consideran indicadores de la proximidad de la etapa terminal. Como tales, estos acontecimientos son tratados como equivalentes a muertes en el análisis. Por lo tanto, dichos pacientes no fueron incluidos en el recuento del «Número de pacientes vivos en el mes 30», incluso si dichos pacientes están vivos según la evaluación de seguimiento del estado vital de 30 meses. Se conocía el estado vital de todos los pacientes al mes 30.

3 La CVH por año para cada paciente se calcula como (número total de CVH observadas)/(duración del seguimiento en años) e incluye los acontecimientos de interés clínico (AIC). Los AIC se definen como visitas médicas (p. ej., servicio de urgencias, clínica de urgencias, clínica de día) de < 24 horas para terapia diurética intravenosa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada.

4 A partir del modelo de regresión binomial negativa.

Tabla 3. Puntuaciones de 6-MWT y KCCQ-OS.

Variables	Media basal (DE)		Cambio desde el inicio hasta el mes 30, media de MC (EE)		Diferencia entre tratamiento y placebo, media de MC (IC del 96%)	Valor de p
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6-MWT (metros)	362,78 (103,50)	351,51 (93,83)	-64,65 (5,51)	-104,29 (7,77)	39,64 (20,18; 59,10)	< 0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,37)	70,48 (20,65)	-11,48 (1,18)	-21,42 (1,65)	9,94 (5,79; 14,10)	< 0,0001

Abreviaturas: 6-MWT: prueba de marcha de 6 minutos; KCCQ-OS: puntuación resumida general del cuestionario de miocardiopatía de Kansas City; MC: mínimos cuadrados; DE: desviación estándar; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza.

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 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.
- 18 Eidos Therapeutics, a BridgeBio company. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM Trial). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860935>.
- 19 Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract.* 2020 Sep 23;21(1):198.
- 20 García-Pavía P, García-Pinilla JM, Lozano-Bahamonde A, Yun S, García-Quintana A, Gavira-Gómez JJ, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2025 Apr;78(4):301-310.

- 21 González-López E, López-Sainz A, et García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Revista Española de Cardiología*. 2017. 70 (11): 991-1004.
- 22 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.
- 23 Descripción de la enfermedad dada por Orphanet: <https://www.orpha.net>
- 24 Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology*. 2004. 17 (5): 615-620.
- 25 Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve*. 2013. 47(2):157-62.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Ficha técnica tafamidis (Vyndaquel ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaquel-epar-product-information_es.pdf
- 30 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.
- 31 Ficha técnica patisirán (Onpattro ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf.
- 32 Ficha técnica vutrisirán (Amvuttra ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_es.pdf.
- 33 Ficha técnica inotersén (Tegsedi ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf.
- 34 Ficha técnica eplontersén (Wainzua ®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_es.pdf.
- 35 Ficha técnica de acoramidis (Beyontra ®). Disponible en https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/beyontra-epar-product-information_es.pdf.
- 36 European Public Assessment Report (EPAR) acoramidis (Beyontra ®). Procedure No. EMEA(H/C/006333/0000.12 December 2024. EMA/66885/2025. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- 37 Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavía 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.
- 38 Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, et Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):176-82.
- 39 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.
- 40 Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, Garcia-Pavía 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.
- 41 Ji AX, Betz A, Sinha U. Differential Binding Affinities and Kinetics of Transthyretin Stabilizers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2025 Jun 5;86(2):204-9.
- 42 Nigam SK, et Bhatnagar V. The systems biology of uric acid transporters: the role of remote sensing and signaling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Jul;27(4):305-313.
- 43 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.

- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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).
- 58 Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. NICE. Technology appraisal guidance. 19 June 2024. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta984.
- 59 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.

Fe de erratas

Con fecha 16 de febrero de 2026, se han corregido las siguientes erratas:

Se ha sustituido en la página 19: “Esto se refleja en la tasa de supervivencia del grupo placebo en ATTRibute-CM (74 %), que es más alta que la de los pacientes placebo en ATTR-ACT (71 %)”, por: “Esto se refleja en la tasa de supervivencia del grupo placebo en ATTRibute-CM (74 %), que es más alta que la de los pacientes placebo en ATTR-ACT (57 %)”.

Se ha eliminado del Grupo de Expertos, a la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).