

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-461/V1/23072026

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

Fecha de publicación: 23 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

## Índice

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Introducción .....          | 2  |
| Diflunisal (Attrogy®) ..... | 4  |
| Farmacología .....          | 4  |
| Eficacia .....              | 4  |
| Estudio H23750 .....        | 4  |
| Seguridad .....             | 10 |
| Estudio H23750 .....        | 10 |
| Discusión .....             | 12 |
| Conclusión .....            | 19 |
| Grupo de expertos .....     | 21 |
| Referencias .....           | 25 |

## Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que surgen como consecuencia del depósito de fibrillas amiloides (debido a un mal plegamiento de proteínas) en los espacios extracelulares de distintos órganos, lo que conduce a una disfunción progresiva de los mismos (1). Cuando la proteína mal plegada es la prealbúmina o Transtiretina (TTR), hablamos de amiloidosis por Transtiretina (ATTR)(2). La ATTR puede deberse al depósito de proteína TTR no mutada asociado al envejecimiento, denominada amiloidosis nativa o tipo *wild-type* (ATTRwt), o a la presencia de variantes patogénicas en el gen TTR, en cuyo caso se denomina amiloidosis por TTR variante (ATTRv), también conocida como amiloidosis hereditaria por TTR (ATTRh) (3).

La TTR 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 y su función es el transporte de la hormona tiroidea tiroxina y del retinol (vitamina A). Además, está relacionada con la memoria, la neuroprotección y la función cognitiva (2,4). Las mutaciones pueden provocar la desestabilización de la estructura en forma de tetrámero, dando lugar a monómeros que se agregan formando fibrillas insolubles denominadas amiloides. Estas fibrillas se acumulan en el espacio extracelular de diversos tejidos, alterando su funcionamiento, en particular en el sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal, riñones y corazón (3,4).

La ATTRh se hereda de manera autosómica dominante. Se han descrito más de 150 mutaciones patogénicas, siendo la más prevalente a nivel mundial la Val30Met (V30M o según la nomenclatura actualizada que incluye el péptido señal de 20 aminoácidos, V50M) (3,4). Existen principalmente dos formas clínicas:

- ATTRh con Polineuropatía (PN): conocida previamente como Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) o enfermedad de Andrade. Se manifiesta generalmente en forma de polineuropatía sensitivo-motora y autonómica, con presencia en ocasiones de otras manifestaciones como cardiomiopatía, nefropatía y disfunción del sistema gastrointestinal (3–5).
- ATTRh con Cardiomiopatía (CM): conocida como Cardiopatía Amiloidótica Familiar. Está más relacionada con las mutaciones V142I, T80A, I88L, L131M (6–9).

En cualquier caso, independientemente de la forma clínica, los pacientes suelen presentar síntomas relacionados tanto con alteraciones neurológicas como cardíacas a lo largo de la enfermedad. La neuropatía autonómica puede ocurrir como el primer síntoma clínico de la enfermedad, provocando hipotensión ortostática, diarrea y estreñimiento, náuseas y vómitos, retrasos en el vaciamiento gástrico, disfunción eréctil, anhidrosis y retención urinaria o incontinencia. La neuropatía sensorial y motora comienza en las extremidades inferiores y va progresando con los años. La cardiomiopatía se manifiesta en forma de insuficiencia cardíaca, debido a disfunción sistólica/diastólica, alteraciones de la conducción y arritmias. Las causas de muerte secundarias a la enfermedad se deben principalmente por malnutrición, caquexia, fallo renal, enfermedad cardíaca o muerte súbita. Además de ser una enfermedad multisistémica, tiene un efecto considerable en la calidad de vida de los pacientes reduciendo su independencia, autonomía y la capacidad para trabajar, participar en la vida familiar y social, o 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 y cardíaca en el momento del diagnóstico (5–9).

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, se puede clasificar en tres estadios clínicos (1-3) según la clasificación de Coutinho (10), basada en la capacidad de deambulación del paciente (tabla 1). Algunos documentos incluyen adicionalmente un estadio 0 para describir portadores asintomáticos, aunque éste no forma parte de la clasificación original.

**Tabla 1.** Clasificación de la gravedad de la ATTRh basada en la clasificación de Coutinho et al. (1980).

| Estadio | Características, síntomas y signos                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | Ausencia de síntomas.                                                                                                                                                                                   |
| 1       | El paciente camina sin ayuda y no presenta alteraciones en la deambulación. Enfermedad limitada a las extremidades inferiores, con neuropatía sensitiva, motora y autonómica de carácter leve.          |
| 2       | El paciente precisa ayuda para caminar debido a que los signos motores progresan. Se produce un deterioro moderado, que se extiende desde las extremidades inferiores hacia las superiores y el tronco. |
| 3       | El paciente se encuentra confinado a una silla de ruedas o a la cama. Afectación intensa, sensitiva, motora y autonómica de todas las extremidades.                                                     |

Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia estimada en Europa de aproximadamente 1 a 2 casos por cada 10.000 habitantes, no obstante, existen zonas endémicas con alta concentración de casos y donde esta prevalencia puede ser superior, como Portugal o Suecia. En España, las zonas de mayor prevalencia son las Islas Baleares y Huelva (11). La ATTRh con PN suele comenzar entre los 30 y 50 años y su evolución es mortal si no se trata, con una supervivencia estimada de 9 a 11 años tras el inicio de los síntomas neurológicos y de 2 a 6 años tras la aparición de síntomas cardíacos (11,12).

Para el diagnóstico de la forma hereditaria de la enfermedad, se requiere la detección de mutaciones en el gen TTR, observación clínica y biopsia de tejidos para detectar depósitos amiloides 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 causada por cadenas ligeras producidas por células plasmáticas anómalas (13,14).

En cuanto a las opciones de tratamiento no farmacológico, el trasplante hepático elimina la fuente principal de la proteína mutada. Esta opción 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, presenta limitaciones como la disponibilidad de órganos y tiene una mortalidad de aproximadamente el 10% en los pacientes trasplantados (15,16).

Los tratamientos farmacológicos actuales para la ATTRh incluyen dos grupos de terapias:

- **Tratamientos estabilizadores del tetrámero:** se dispone de tafamidis (Vyndaqel®) (17) indicado para el tratamiento de la ATTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica y en pacientes adultos para el tratamiento de la ATTR con CM; y de acoramidis (Beyontra®) (18), para el tratamiento de pacientes adultos con ATTR con CM.
- **Tratamientos silenciadores, inhibidores del ARNm de transtiretina y de la síntesis de proteínas:** se dispone de fármacos de silenciamiento génico mediante ARN de interferencia (ARNi) como patisirán (Onpattro®) (19), indicado para el tratamiento de ATTRh en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2; o vutrisirán (Ammvuttra®) (20), indicado en pacientes adultos con ATTRh con PN en estadios 1 o 2 y para ATTR con CM; y de fármacos de tipo oligonucleótido antisentido (ASO) como inotersén (Tegsedi®) (21), indicado en pacientes adultos con ATTR con PN en estadios 1 o 2; o eplotersén (Wainzua®) (22), indicado para ATTRh con PN en estadios 1 o 2.

Diflunisal, el medicamento objeto de esta evaluación, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que reduce la probabilidad de que la TTR forme acumulaciones de amiloide. En Europa, diflunisal se autorizó por primera vez en Suecia para su uso en otras indicaciones en 1979. Todas las presentaciones de diflunisal autorizadas en Europa

posteriormente se anularon, produciéndose la última anulación en Reino Unido en el año 2015. La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización por primera vez en la indicación objeto de esta evaluación en julio de 2025. Se evalúa para pacientes adultos con ATTRh con PN en estadios 1 o 2 (23). Hasta la fecha, su uso se ha realizado, en los países en los que ha estado disponible, frecuentemente fuera de indicación de ficha técnica, especialmente en pacientes con PN avanzada o refractarios a tafamidis. Así, tafamidis (limitado a PN en estadio 1), patisirán, vutrisirán, inotersén y eplontersén se consideran comparadores del medicamento objeto de esta evaluación (Tabla A1).

## Diflunisal (Attrogy®)

Diflunisal está indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (23).

Se presenta como comprimidos recubiertos con película que contienen 250 mg de diflunisal. La dosis recomendada es de un comprimido que se toma dos veces al día. Los comprimidos deben tomarse enteros, sin triturarlos ni masticarlos, preferiblemente con alimentos para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Los pacientes que estén tomando antiácidos deben dejar un intervalo de 2 horas entre la administración de diflunisal y la administración de medicamentos antiácidos.

En pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) no es necesario ajustar la dosis, está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo y durante el período de lactancia, y no está indicado su uso en población pediátrica. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. Diflunisal está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtrado glomerular [FG]  $\leq 30$  mL/min), en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), insuficiencia cardíaca grave, hemorragia gastrointestinal activa y en pacientes con ataques previos de asma, urticaria, rinitis o angioedema por AINEs.

## Farmacología

Diflunisal pertenece al grupo farmacoterapéutico del ácido salicílico y derivados (código ATC: N02BA11). Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa como un potente agente capaz de estabilizar efectivamente los tetrámeros de la TTR frente a la disociación a los monómeros responsables de la patología de la amiloidosis (23,24).

## Eficacia

Los datos de eficacia para el tratamiento con diflunisal en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 proceden principalmente del estudio H23750 (EudraCT 2006-001066-16/NCT00294671) para el reposicionamiento de diflunisal en esta patología (24).

### Estudio H23750

#### Diseño del estudio (24,25)

El estudio H23750 fue un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, y de 24 meses de duración en pacientes con polineuropatía amiloide familiar por transtiretina.

El objetivo principal del estudio fue determinar si diflunisal inhibe la progresión de la neuropatía periférica y autonómica en sujetos con ATTRh. Los objetivos secundarios buscaban evaluar de manera exploratoria la estabilidad de la TTR, la progresión de la enfermedad neurológica y de la cardiomiopatía derivada de la ATTR, así como los cambios en calidad de vida.

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplían todos los siguientes criterios:

- Pacientes adultos (edad de 18 años a 75 años)
- Amiloidosis diagnosticada por biopsia y prueba de tinción con rojo Congo
- Genotipado positivo para TTR mutante mediante análisis de secuencia de ADN
- Signos de neuropatía periférica o autonómica leve a moderada
- Estado funcional mediante la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS)  $\leq 3$

Se excluyeron los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios:

- Uso de otros AINEs
- Otros tipos de polineuropatía sensitivo-motora (relacionada con diabetes mellitus, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], secundaria a consumo alcohólico o por deficiencia de vitamina B12).
- Supervivencia prevista inferior a 2 años
- Haber recibido un trasplante hepático o tener previsión de recibirlo en un tiempo inferior a 1 año
- Insuficiencia cardíaca grave (escala *New York Heart Association* IV)
- Insuficiencia renal grave (FG < 30 mL/min)
- Insuficiencia hepática (niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o bilirrubina total por encima del doble del límite superior de la normalidad)
- Uso de anticoagulantes o hemorragia gastrointestinal activa o reciente
- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a AINEs
- Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>)
- Embarazo o falta de voluntad de utilizar anticonceptivos en mujeres de edad fértil

Las variables principales y secundarias planificadas en el estudio se describen a continuación:

Variable principal:

- Evaluar la diferencia en la progresión de la polineuropatía entre los grupos de tratamiento desde la inclusión hasta los 24 meses de tratamiento, determinada como el cambio en la puntuación media en la escala *Neuropathy Impairment Score* (NIS) combinada con siete pruebas neurológicas adicionales (NIS+7).

La escala NIS+7 es una medida compuesta de deterioro neurológico que combina la evaluación clínica de la fuerza muscular, la sensibilidad y los reflejos osteotendinosos con parámetros de conducción nerviosa, el umbral de detección vibratoria mediante pruebas sensoriales cuantitativas y la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda. La puntuación oscila entre 0 y 270 puntos, donde valores más elevados reflejan un mayor grado de afectación neurológica. La diferencia mínima clínicamente relevante (MCID) se ha establecido en 2 puntos, lo que refleja, por ejemplo, una disminución del 25% en la fuerza muscular y una disminución del 50% en el reflejo de estiramiento muscular, la vibración por presión táctil, la sensación de pinchazo o la sensación de movimiento articular.

#### Variables secundarias:

- Cambios respecto al valor basal en la escala NIS a los 12 y 24 meses

La escala NIS es uno de los componentes de la variable principal. La puntuación oscila entre 0 y 244 puntos, donde valores más elevados reflejan un mayor grado de afectación neurológica. La MCID es de 2 puntos.

- Cambios respecto al valor basal en la escala NIS-Lower Limbs (NIS-LL) a los 12 y 24 meses

La escala NIS-LL es una subescala de la escala NIS que evalúa solo extremidades inferiores (debilidad, reflejos y sensibilidad en piernas). La puntuación oscila entre 0 y 88 puntos, donde valores más elevados reflejan un mayor grado de afectación neurológica. La MCID es de 2 puntos.

- Cambios respecto al valor basal en la escala neurológica de Kumamoto a los 12 y 24 meses

La escala de Kumamoto consta de 14 ítems que evalúan la función nerviosa motora, sensorial y autónoma, junto con mediciones de órganos diana como el corazón y el riñón para determinar la progresión de la ATTRh. La puntuación oscila entre 0 y 96 puntos, y las puntuaciones más altas indican polineuropatía más grave. La MCID es de 4 puntos.

- Cambios respecto al valor basal en la escala *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) a los 12 y 24 meses

La escala NSC es una escala que evalúa la presencia y evolución de los síntomas de neuropatía, permitiendo valorar cambios en la gravedad de los síntomas a lo largo del seguimiento. La puntuación oscila entre 0 y 38 puntos, donde valores más elevados reflejan un mayor grado de afectación neurológica. La MCID para esta escala no ha sido establecida.

- Cambios respecto al valor basal en el índice de masa corporal modificado (IMCm) a los 12 y 24 meses

El IMCm es el producto del índice de masa corporal del paciente ([peso en kilogramos] dividido por [altura en metros]<sup>2</sup>) y la concentración sérica de albúmina (en g/L). Las puntuaciones más bajas indican un peor estado nutricional y se ha demostrado que se correlacionan con la supervivencia en pacientes con ATTRh.

- Cambios respecto al valor basal en los signos ecocardiográficos de cardiomiopatía a los 12 y 24 meses

- Cambios respecto al valor basal en el cuestionario de calidad de vida *Short Form-36* (SF-36) a los 12 y 24 meses

El cuestionario SF-36 es un cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud compuesto por 36 ítems agrupados en ocho dominios que evalúan la función física, mental y emocional. La puntuación oscila entre 0 y 100 puntos, donde valores más bajos reflejan una peor calidad de vida relacionada con la salud. La MCID para este cuestionario se sitúa entre 3 y 5 puntos.

Se planificaron varios análisis de subgrupos, tanto para la variable principal como para las secundarias, por sexo, región geográfica, tipo de mutación y gravedad de la enfermedad al inicio (NIS+7 de <45 puntos [estadio I] o ≥45 puntos [estadio II-IV]).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a uno de los grupos de tratamiento (diflunisal 250 mg o placebo) y recibieron el tratamiento asignado por vía oral dos veces al día durante 24 meses. La secuencia de aleatorización quedó oculta y la aleatorización se realizó en bloques de 2 o 4, estratificados por el tipo de mutación TTR (V30M vs. no V30M) y el centro de estudio. Un comité independiente era el único conocedor de los datos y analizó la eficacia y seguridad durante el estudio. El fármaco del estudio se dispensó por farmacéuticos investigadores independientes utilizando identificadores secuenciales anónimos del estudio.

Se prohibió el uso concomitante de AINEs (excepto aspirina a una dosis  $\leq 160$  mg/ día), de anticoagulantes y de medicamentos antirretrovirales para el VIH durante el estudio. Los pacientes no podían consumir una cantidad superior a 6 unidades de bebida estándar por día (equivalente a 60 g de etanol). Se evaluó la adherencia al tratamiento mediante el recuento de comprimidos devueltos, definiendo la adherencia correcta como un 80% o superior  $[(\text{dispensado} - \text{fármaco del estudio devuelto}) / \text{fármaco dispensado}] \times 100$ .

En cuanto al análisis estadístico, los análisis de las variables de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar (ITT) mediante un método longitudinal que asume un modelo mixto de medidas repetidas, en el que los datos faltantes se distribuyen de forma aleatoria (*missing at random* o MAR). Se solicitó a los pacientes que decidieron abandonar el estudio de manera precoz que volvieran para evaluar sus resultados a los 24 meses. Las características basales se compararon mediante prueba t para variables continuas y test exacto de Fisher para variables categóricas. Las tasas de abandono se analizaron mediante análisis de supervivencia con prueba de log-rank. Se planificaron diversos análisis de sensibilidad (método de imputación múltiple, de última observación trasladada hacia adelante [LOCF] y de peor escenario posible, en el que se sustituían los datos faltantes por la puntuación máxima de la escala NIS+7) para el manejo de datos perdidos. Además, se realizó un análisis de los respondedores, en el que se consideró fracaso del tratamiento a todos los pacientes que abandonaron el estudio y a aquellos con un aumento de más de 2 puntos en NIS+7 comparando las proporciones entre grupos mediante test exacto de Fisher. Todas las pruebas fueron bilaterales con una significación estadística alfa de 0,05. Se estimó que un tamaño muestral de 70 pacientes por grupo de tratamiento proporcionaría una potencia estadística superior al 80% para detectar una diferencia de 1,8 puntos en la puntuación NIS+7, utilizando una prueba bilateral con un nivel de significación ( $\alpha$ ) de 0,05. Asumiendo una tasa de abandonos del 30%, el tamaño muestral estimado se amplió a 100 pacientes.

## Resultados (24,25)

Se incluyeron un total de 130 pacientes, de los cuales 64 recibieron diflunisal y 66 placebo, reclutados entre los años 2006 y 2010. Un 52% de los pacientes abandonaron el estudio antes de completarlo, 27 pacientes (42%) del grupo diflunisal y 40 pacientes (61%) del grupo placebo. Las principales causas de discontinuación de estudio en el grupo de diflunisal y placebo estaban relacionadas con progresión de la enfermedad (41% y 58%, respectivamente), trasplante hepático (26% y 23%, respectivamente) y eventos adversos (15% y 10%, respectivamente). Cabe destacar que 10 pacientes (15%) asignados aleatoriamente al grupo placebo, interrumpieron el tratamiento y, en su lugar, recibieron diflunisal fuera del estudio o se les prescribió diflunisal en régimen abierto como tratamiento de rescate. De estos pacientes, 7 continuaron en el estudio y fueron analizados, según el principio de ITT, en el grupo al que fueron inicialmente aleatorizados (placebo).

La adherencia media al tratamiento fue superior al 90% en ambos grupos de tratamiento durante los primeros 6 meses del estudio; disminuyó al 76% en el grupo de diflunisal y 86% en el grupo de placebo entre los 6 y 12 meses; y fue del 82% en ambos grupos a los 24 meses.

### ○ Características basales:

Se incluyeron un 67% de hombres, con una edad media (desviación estándar [DE]) de 60 (12) años, de predominio caucásico (79%). En cuanto a la enfermedad, el 55% de los pacientes tenía la mutación V30M. El estadio predominante en la escala de discapacidad por polineuropatía (PND) fue el I (38%), seguido del II (32%) y del IIIA (15%). La gravedad basal de la neuropatía según la puntuación media (DE) en la escala NIS+7 fue de 55 (47) puntos, de 43 (43) puntos en la escala NIS, de 26 (23) puntos en la escala NIS-LL y de 16 (12) puntos en la escala de Kumamoto. El IMCm basal fue de 1022 (240). El valor basal medio (DE) del cuestionario SF-36 en los componentes físico y mental fue de 35 (11) y de 47 (13) puntos, respectivamente.

Como diferencias destacables entre grupos, se observó para el grupo de diflunisal frente a placebo un mayor número de pacientes caucásicos (81% vs. 76%, respectivamente), mayor número de pacientes en estadio I (44% vs. 32%, respectivamente) y estadio IIIA (17% vs. 12%, respectivamente), menor puntuación media [DE] basal en la escala NIS+7 (52 [43] puntos vs. 59 [50] puntos, respectivamente) y menor puntuación NIS (39 [40] puntos vs. 45 [46] puntos, respectivamente).

#### Variables principales y secundarias

#### Variable principal:

Los principales resultados de eficacia de la variable principal se recogen en la tabla 2. Los análisis presentados se basan tanto en el análisis longitudinal como en el análisis de sensibilidad planificado por el método de imputación múltiple. En comparación con los valores basales, el tratamiento con diflunisal respecto a placebo redujo de manera estadísticamente significativa la progresión de la polineuropatía medida mediante la escala NIS+7 a los 12 y 24 meses, con una diferencia (IC<sub>95%</sub>) de 6,4 (1,2 a 11,6) puntos ( $p=0,0170$ ) y 18,0 (9,9 a 26,2) puntos ( $p<0,0001$ ), respectivamente.

**Tabla 2.** Resultados obtenidos en la variable principal analizados mediante el análisis longitudinal primario y el análisis de sensibilidad por el método de imputación múltiple.

| Estudio H23750                                                                             |                   |                    |                                 |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|------------|
| Variable evaluada en el estudio                                                            | Diflunisal (N=64) | Placebo (N=66)     | Diferencia (IC <sub>95%</sub> ) | p-valor    |
| <i>Análisis longitudinal</i>                                                               |                   |                    |                                 |            |
| NIS+7 *, (IC <sub>95%</sub> )                                                              |                   |                    |                                 |            |
| - 12 meses                                                                                 | 6,2 (2,8 a 9,6)   | 12,5 (8,6 a 16,4)  | 6,4 (1,2 a 11,6)                | $p=0,0170$ |
| - 24 meses                                                                                 | 8,2 (2,9 a 13,6)  | 26,3 (20,2 a 32,4) | 18,0 (9,9 a 26,2)               | $p<0,0001$ |
| <i>Imputación múltiple</i>                                                                 |                   |                    |                                 |            |
| NIS+7 *, (IC <sub>95%</sub> )                                                              |                   |                    |                                 |            |
| - 12 meses                                                                                 | 6,4 (3,1 a 9,6)   | 12,5 (8,6 a 16,4)  | 6,1 (1,1 a 11,1)                | $p=0,0169$ |
| - 24 meses                                                                                 | 8,7 (3,3 a 14,1)  | 25,0 (18,4 a 31,6) | 16,3 (8,1 a 24,5)               | $p=0,0001$ |
| *Los valores presentados corresponden a la puntuación media ajustada por mínimos cuadrados |                   |                    |                                 |            |

Los resultados obtenidos en la variable principal NIS+7 para el resto de análisis de sensibilidad planificados se detallan a continuación:

- El análisis mediante el método LOCF estimó una diferencia que no fue significativa entre los grupos a los 12 meses y que fue de 6,6 puntos (1,3 a 11,8,  $p<0,05$ ) a los 24 meses.
- El análisis mediante el método del peor escenario posible reveló una diferencia estadísticamente significativa de 25,0 puntos (4,1 a 45,9;  $p=0,019$ ) a los 12 meses y de 25,9 puntos (3,0 a 48,8;  $p=0,027$ ) a los 24 meses.
- El análisis de respondedores mostró mayor proporción de respondedores en el grupo diflunisal en comparación con placebo (26,6% frente a 14,1%) aunque no fue estadísticamente significativo a los 12 meses ( $p=0,123$ ). Sin

embargo, este análisis fue estadísticamente significativo para el número de respondedores en el grupo diflunisal frente a placebo a los 24 meses (29,7% frente a 9,4%;  $p=0,007$ ). La probabilidad de respuesta (RR) fue mayor en el grupo diflunisal que en el grupo placebo (RR 3,2 [IC<sub>95%</sub> 1,4 a 7,4]), con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 20,3%, lo que corresponde a un número necesario a tratar (NNT) de 5 pacientes.

#### **Variables secundarias:**

Los resultados de eficacia de las variables secundarias se recogen en la tabla 3. Los datos presentados se basan en el análisis longitudinal. En comparación con los valores basales, el tratamiento con diflunisal respecto a placebo redujo de manera estadísticamente significativa la progresión de la polineuropatía medida mediante las escalas NIS a los 12 y 24 meses, con una diferencia (IC<sub>95%</sub>) de 6,0 (1,7 a 10,3) puntos y 16,8 (9,6 a 24,0) puntos, respectivamente; NIS-LL a los 24 meses, con una diferencia (IC<sub>95%</sub>) de 8,3 (4,1 a 12,6) puntos; y Kumamoto a los 24 meses, con una diferencia (IC<sub>95%</sub>) de 5,0 (1,9 a 8,0) puntos. Asimismo, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación del cuestionario SF-36 dominio físico a los 24 meses respecto al basal, con una diferencia (IC<sub>95%</sub>) de -6,1 (-9,8 a -2,5) puntos.

**Tabla 3.** Resultados obtenidos en las variables secundarias analizados mediante el análisis longitudinal.

| Estudio H23750                                    |                      |                        |                        |          |
|---------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Variable evaluada                                 | Diflunisal<br>(N=64) | Placebo<br>(N=66)      | Diferencia<br>(IC 95%) | p-valor  |
| <b>NIS *, (IC<sub>95%</sub>)</b>                  |                      |                        |                        |          |
| - 12 meses                                        | 4,1 (1,2 a 6,9)      | 10,1 (6,9 a 13,3)      | 6,0 (1,7 a 10,3)       | p=0,0065 |
| - 24 meses                                        | 6,4 (1,6 a 11,2)     | 23,2 (17,8 a 28,5)     | 16,8 (9,6 a 24,0)      | p<0,001  |
| <b>NIS-LL *, (IC<sub>95%</sub>)</b>               |                      |                        |                        |          |
| - 12 meses                                        | 3,2 (1,3 a 5,2)      | 6,0 (3,9 a 8,2)        | 2,8 (-0,1 a 5,7)       | p=0,0564 |
| - 24 meses                                        | 3,8 (0,9 a 6,6)      | 12,1 (8,9 a 15,3)      | 8,3 (4,1 a 12,6)       | p=0,0002 |
| <b>Escala de Kumamoto *, (IC<sub>95%</sub>)</b>   |                      |                        |                        |          |
| - 12 meses                                        | 1,9 (0,1 a 3,7)      | 4,1 (2,1 a 6,2)        | 2,3 (-0,5 a 5,0)       | p=0,1025 |
| - 24 meses                                        | 3,1 (1,1 a 5,1)      | 8,0 (5,8 a 10,3)       | 5,0 (1,9 a 8,0)        | p=0,0015 |
| <b>IMCm*, (IC<sub>95%</sub>)</b>                  |                      |                        |                        |          |
| - 12 meses                                        | -18,7 (-51,6 a 14,1) | -38,5 (-74,9 a -2,1)   | -19,8 (-68,8 a 29,2)   | p=0,4300 |
| - 24 meses                                        | -33,7 (-69,3 a 1,8)  | -67,9 (-108,1 a -27,7) | -34,1 (-87,8 a 19,5)   | p=0,2100 |
| <b>SF-36 dominio físico *, (IC<sub>95%</sub>)</b> |                      |                        |                        |          |
| - 12 meses                                        | 0,7 (-1,1 a 2,5)     | -1,9 (-3,9 a 0,2)      | -2,6 (-5,3 a 0,1)      | p=0,0589 |
| - 24 meses                                        | 1,2 (-1,2 a 3,7)     | -4,9 (-7,6 a -2,1)     | -6,1 (-9,8 a -2,5)     | p=0,0013 |

|                                                                                            |                  |                   |                   |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------|
| <b>SF-36 dominio mental*</b> , (IC <sub>95%</sub> )                                        |                  |                   |                   |          |
| - 12 meses                                                                                 | 2,5 (-0,0 a 5,1) | 0,8 (-2,0 a 3,6)  | -1,7 (-5,5 a 2,1) | p=0,3674 |
| - 24 meses                                                                                 | 3,5 (0,4 a 6,7)  | -0,9 (-4,4 a 2,5) | -4,5 (-9,2 a 0,2) | p=0,0620 |
| *Los valores presentados corresponden a la puntuación media ajustada por mínimos cuadrados |                  |                   |                   |          |

Los cambios respecto al valor basal en la escala NSC se proporcionaron durante el procedimiento de revisión de los resultados y los datos sugieren beneficios para el grupo de diflunisal (no se dispone de datos cuantitativos) en términos de una mayor probabilidad de respuesta en comparación con placebo, tanto a los 12 como a los 24 meses. Respecto a los cambios en las mediciones de los signos ecocardiográficos de cardiomiopatía, no se observaron diferencias relevantes (no se dispone de datos cuantitativos) entre los grupos de tratamiento a los 12 y 24 meses.

En cuanto a los análisis de subgrupos en la población por ITT, el efecto de diflunisal fue consistente en todos los subgrupos analizados (sexo, región geográfica, tipo de mutación y gravedad de la enfermedad al inicio).

Los resultados de eficacia de las variables secundarias basados en el análisis de sensibilidad mediante el método de imputación múltiple estimaron una diferencia (IC<sub>95%</sub>) en el cambio entre los grupos de placebo y diflunisal de 5,9 puntos (1,8 a 10,0; p=0,005) a los 12 meses y de 16,1 puntos (9,0 a 23,2; p<0,001) a los 24 meses para la escala NIS; de 2,8 puntos (0,0 a 5,6; p=0,051) a los 12 meses y de 8,2 puntos (4,0 a 12,5; p<0,001) a los 24 meses para la escala NIS-LL; de 2,3 puntos (-0,6 a 5,2; p=0,121) a los 12 meses y de 4,9 puntos (1,7 a 8,1; p=0,003) a los 24 meses para la escala de Kumamoto; de -20,6 (-69,0 a 27,9; p=0,406) a los 12 meses y de -29,9 (-85,7 a 25,9; p=0,293) a los 24 meses para el IMCm; de -2,8 puntos (-5,2 a -0,3; p=0,030) a los 12 meses y de -6,4 puntos (-9,8 a -2,9; p<0,001) para el SF-36 dominio físico; y de -1,7 puntos (-4,9 a 1,5; p=0,300) a los 12 meses y de -4,9 puntos (-9,0 a -0,7; p=0,022) a los 24 meses para el SF-36 dominio mental.

## Seguridad

El perfil de seguridad de diflunisal para el tratamiento de la polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con ATTRh procede de la población de seguridad (n=130) del estudio H23750, que incluyó todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco (n=64) comparados con aquellos que recibieron placebo (n=66) durante un periodo de 2 años (24,25).

### Estudio H23750

La población de seguridad es la misma que la población ITT, cuyas características basales se han descrito previamente. La mediana (rango) de exposición al tratamiento del estudio fue de 721 días (5 a 829) en el grupo de diflunisal y de 514 días (1 a 787) en el grupo de placebo. El 80% (n=51/64) de los pacientes asignados a diflunisal completaron un tiempo de seguimiento superior a 12 meses.

Un 48,5% de los pacientes completaron el estudio, incluyendo 37 (57,8%) en el grupo de diflunisal y 26 (39,4%) en el grupo de placebo. Las principales causas de abandono de tratamiento fueron ajenas a problemas de seguridad (progresión de la enfermedad y trasplante hepático). Un total de 10 pacientes que abandonaron el tratamiento habían sido asignados aleatoriamente al grupo placebo y, en su lugar, recibieron diflunisal. No obstante, 7 pacientes continuaron en el estudio y fueron analizados en la población de seguridad del grupo placebo. El análisis detallado de los eventos adversos (EA) presentados por estos pacientes no identificó EA de grado  $\geq 3$  o de naturaleza grave. En la tabla 4 se recogen las diferentes categorías de EA para diflunisal y placebo.

**Tabla 4.** Resumen de los eventos adversos para los grupos de diflunisal y placebo por categoría.

| Categoría de Evento adverso (EA)                             | Diflunisal<br>(N=64) | Placebo<br>(N=66) |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| EA de cualquier grado, n (%)                                 | 56 (88)              | 54 (82)           |
| EA relacionado con el tratamiento, n (%)                     | 29 (45)              | 25 (38)           |
| EA de grado $\geq 3$ , n (%)                                 | 14 (22)              | 14 (21)           |
| Discontinuación por EA, n (%)                                | 14 (22)              | 9 (14)            |
| Discontinuación por EA relacionado con el tratamiento, n (%) | 8 (13)               | 6 (9)             |
| EA graves, n (%)                                             | 21 (33)              | 24 (36)           |
| Muertes, n (%)                                               | 4 (6)                | 3 (5)             |

Los EA de diflunisal y placebo se clasificaron principalmente en las categorías de infecciones (39% y 41%, respectivamente), trastornos gastrointestinales (36% y 38%, respectivamente), del sistema nervioso (36% y 30%, respectivamente) y musculoesqueléticos y del tejido conectivo (30% en ambos casos). La mayoría de EA fueron de grado leve o moderado.

Los EA más frecuentes (en  $\geq 10\%$  de los pacientes) para diflunisal y placebo fueron infección del tracto urinario (13% y 22%, respectivamente), náuseas (16% y 20%, respectivamente), vómitos (14% y 14%, respectivamente), diarrea (8% y 11%, respectivamente), dispepsia (11% y 2%, respectivamente), hipertensión (11% y 3%, respectivamente).

En relación a las discontinuaciones del estudio, un total de 23 (17,7%) pacientes incluidos en ambos grupos notificaron 46 EA que provocaron el abandono del estudio. Los EA notificados con mayor frecuencia que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron la prueba de sangre oculta en heces positiva (5% en el grupo de diflunisal y 3% en el grupo placebo), y las náuseas (5% en el grupo de diflunisal y 2% en el grupo placebo).

En cuanto a EA graves, los más frecuentes (en  $\geq 5\%$  de los pacientes) para diflunisal y placebo fueron eventos cardíacos (13% y 11%, respectivamente), del sistema nervioso (13% y 9%, respectivamente), infecciones (9% y 12%, respectivamente) y trastornos gastrointestinales (8% en ambos grupos). Los EA graves más frecuentes (en  $\geq 5\%$  de los pacientes) reportados fueron vómitos (8% y 6%, respectivamente), náuseas (5% y 6%, respectivamente), síncope (5% y 3%, respectivamente) e insuficiencia cardíaca congestiva (5% y 2%, respectivamente).

Como otros aspectos de seguridad comparada entre los grupos de tratamiento, se revisaron los resultados en diversas pruebas bioquímicas y hematológicas, que incluían, entre otras, albúmina, creatinina, urea, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas sin identificar diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento. La evaluación de la presencia de sangre oculta en heces mediante la prueba

de guayacol fue positiva para un número mayor de pacientes en el grupo de diflunisal respecto a placebo (9% respecto a 5%, respectivamente).

Se reportaron un total de 7 muertes (4 en el grupo de diflunisal), de las cuales 6 ocurrieron después de que los pacientes hubieran discontinuado el tratamiento, 5 se juzgaron como no relacionadas con el fármaco administrado y 2 como poco probable que estuvieran relacionadas con el tratamiento. Las causas de las muertes fueron parada cardiorrespiratoria (4 pacientes), insuficiencia cardíaca (1 paciente), muerte súbita (1 paciente) y muerte por causa no especificada (1 paciente).

## Discusión

La ATTRh es una enfermedad rara, multisistémica y progresiva que se manifiesta generalmente en forma de polineuropatía sensitivo-motora y autonómica, con presencia en ocasiones de otras manifestaciones como cardiomiopatía o nefropatía. Existen diferentes escalas para estratificar la gravedad de la enfermedad, siendo una de las más utilizadas la clasificación de Coutinho et al(10). La enfermedad se clasifica en tres estadios según la afectación de la movilidad, y por lo tanto, del grado de dependencia, siendo el estadio 1 el menos grave y el estadio 3 el de mayor afectación y necesidad de cuidados, ya que el paciente se encuentra postrado o en silla de ruedas (10). El objetivo del tratamiento es retrasar la progresión de la enfermedad al estadio 3 y la aparición de la discapacidad (2,3,14). El tratamiento actual de la ATTRh con polineuropatía incluye tratamiento no farmacológico, como el trasplante hepático y agentes terapéuticos farmacológicos. Los medicamentos actualmente disponibles son tafamidis, para el estadio 1, y diflunisal, inotersén, patisirán, vutrisirán y eplonotersén, para los estadios 1 y 2 (13,16,17,19–23).

El trasplante hepático es una opción no farmacológica que previene la formación de depósitos de amiloide 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. Los resultados son más limitados en los pacientes con mayor afectación, estadios avanzados y evolución rápida o afectación cardíaca, con una probabilidad de supervivencia baja. El beneficio del trasplante se observa fundamentalmente en la afectación neuropática sensorial y motora, pero los pacientes pueden seguir progresando a nivel cardíaco, ocular o del sistema nervioso central. A pesar de la alta morbilidad y mortalidad postoperatoria, el trasplante de hígado ha demostrado ser un tratamiento efectivo y algunos estudios reportan que el 78% de los pacientes trasplantados con la mutación V30M estaban vivos a los 10 años y hasta el 55% a los 20 años del trasplante (15,16).

### Diseño del estudio H23750

Diflunisal se ha evaluado en el ensayo clínico H23750 (24,25), un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio tuvo una duración de 24 meses y se desarrolló entre los años 2006 y 2012. Diflunisal es un AINE que fue autorizado en Europa por primera vez en Suecia en 1979, y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1982, cuya comercialización fue retirada por el laboratorio titular en 2015 en Europa y en 2019 en Estados Unidos por motivos comerciales, si bien han permanecido disponibles especialidades genéricas en diversos países (24,26). No se realizaron estudios formales de dosis-respuesta previa a la realización del estudio H23750, por lo que la elección de la posología se realizó en base a los datos obtenidos en un estudio previo en una muestra limitada de voluntarios sanos sobre la relación farmacocinética-farmacodinamia y estequiometría de la estabilización cinética del tetrámero de TTR (27), la estrategia regulatoria adoptada con otros fármacos en esta indicación (28), la experiencia previa de diflunisal en otras indicaciones, y el principio de minimización de riesgos (24).

En relación al diseño del estudio, la realización de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de dos años de duración se considera adecuado. Los criterios de selección de pacientes se consideran, en términos

generales, pertinentes en relación con la indicación de diflunisal. Teniendo en cuenta el periodo de realización del estudio, se llevó a cabo en un contexto clínico caracterizado por un diagnóstico más tardío y por criterios de exclusión más estrictos comparado con el actual, como la comorbilidad cardiovascular grave y el uso concomitante de determinados tratamientos. Estas diferencias en el estándar de cuidado y en el perfil de riesgo basal de los pacientes podrían condicionar la validez externa y la comparabilidad con la evidencia generada en ensayos clínicos más contemporáneos.

Hasta la aprobación de tafamidis (noviembre de 2011), no se disponía de ningún otro fármaco específico para la enfermedad durante la mayor parte del periodo estudiado (mayo de 2006 a diciembre 2012), por tanto, la elección de placebo como comparador en el diseño inicial del estudio se considera correcta. No se considera que el largo desarrollo del estudio y el hecho de que tafamidis estuviera disponible en el mercado en los últimos años (2011 y 2012) esté directamente relacionado con la tasa elevada de abandonos producida. La duración del estudio (24 meses) es suficiente ya que permite evaluar la progresión de la enfermedad, aunque podría considerarse limitada para caracterizar completamente la evolución a largo plazo de la polineuropatía por ATTRh. Las variables estudiadas en el estudio fueron la variación en la escala NIS+7, como variable principal, y el cambio en las escalas NIS, NIS-LL, Kumamoto, NSC, el cambio en el IMCm y en los signos ecocardiográficos, como variables secundarias. Todas estas variables se consideran pertinentes para identificar una disminución en la progresión de la neuropatía y tienen unas diferencias mínimas clínicamente relevantes adecuadamente descritas para poder evaluar la magnitud del efecto obtenido (24,29). La escala NIS+7 es una variable compuesta validada para evaluar la progresión de la enfermedad que combina la evolución clínica con la conducción nerviosa. Los ítems evaluados en las escalas NIS, NIS-LL y de Kumamoto comparten varias de las mediciones relacionadas con el deterioro neurológico evaluado en la variable principal. Por ello, los resultados observados en estas escalas refuerzan los resultados observados en dicha variable, pero este hecho implica que se puede sobreestimar la consistencia del efecto y que no son completamente independientes al existir un solapamiento en los datos evaluados, por lo que la interpretación de los resultados debe hacerse con cautela. Además, cualquier dato faltante afecta simultáneamente a todas estas escalas y la redundancia puede dificultar la diferenciación entre el impacto real del tratamiento en distintas dimensiones de la neuropatía y la mera repetición de hallazgos ya obtenidos en la variable principal.

El impacto en la calidad de vida a nivel físico y mental se evaluó a través del cuestionario de salud general SF-36. En este sentido, los estudios más recientes para esta indicación (28,30–33) utilizaron instrumentos centrados en neuropatía, como la escala *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN), validada inicialmente en pacientes con neuropatía diabética (34). Aunque Norfolk QoL-DN ya existía en el momento de diseño del estudio H23750, su adopción como instrumento de referencia en ensayos de ATTRh se consolidó posteriormente (28,29). Estas diferencias metodológicas deben tenerse en cuenta al realizar comparaciones indirectas entre estudios.

Con respecto al análisis estadístico de los datos, se llevaron a cabo tanto los previstos en el plan estadístico original del estudio (realizado en 2013) y que llevaron a la publicación de los datos (25), como análisis adicionales (realizados en 2023) añadidos posteriormente (24). En el estudio, se comparó de manera paralela un grupo de pacientes que recibieron diflunisal (n=64) con otro grupo de pacientes que recibieron placebo (n=66), de los cuales más de la mitad no completaron el estudio, lo que dio lugar a una elevada proporción de datos faltantes. En ambos análisis, no se preespecificó inicialmente una estrategia para el manejo de estos datos faltantes, hecho que se ha relacionado con las recomendaciones de las agencias reguladoras vigentes en el momento del diseño del estudio, que favorecían el uso del principio de análisis por ITT. Los análisis posteriores (*post hoc*) realizados, que incluyen análisis de sensibilidad y tienen en cuenta estos datos faltantes, no pueden considerarse como análisis principales desde una perspectiva regulatoria. Estos análisis se realizaron para confirmar la robustez de los resultados ante la incertidumbre generada por la elevada

proporción de pérdidas de seguimiento y datos faltantes, consecuencia de una tasa de abandono superior a la esperada. Otro aspecto relevante fue la ausencia de una metodología preespecificada para el control del error de tipo I. La justificación sobre este punto deriva de análisis exploratorios posteriores, en los que se observó que algunas variables (NIS+7, NIS, NIS-LL, escala Kumamoto y puntuación física de SF-36 a los 24 meses) mantenían la significación estadística incluso tras la aplicación de ajustes conservadores como Bonferroni; sin embargo, este enfoque no estaba preespecificado.

Como se ha detallado previamente, la tasa de pacientes que abandonaron el estudio sin completar el tratamiento fue muy elevada en ambos grupos y muy superior al 20% de pérdidas que, en líneas generales, se suele considerar como límite para evitar sesgos significativos en la estimación de eficacia y seguridad, comprometiendo la validez interna y la interpretabilidad de los resultados del estudio (35). Algunas de las razones del abandono podrían incluir la rapidez del deterioro neurológico que provoca la enfermedad durante el período del estudio, la existencia de un tratamiento alternativo validado (trasplante hepático) y la disponibilidad de diflunisal fuera del estudio. Para atenuar el impacto de la pérdida de datos en los análisis de eficacia, se emplearon modelos longitudinales basados en verosimilitud bajo el supuesto de datos faltantes al azar (MAR) y, entre otros análisis de sensibilidad, análisis de imputación múltiple. La imputación múltiple se usa para completar los datos faltantes bajo el supuesto de que la probabilidad de que falten datos depende de la información observada, lo que ayuda a reducir el sesgo de estimación del efecto del tratamiento cuando los abandonos no son completamente aleatorios (36). Esta metodología ayuda a mitigar el sesgo asociado a los datos faltantes y a preservar la validez de los estimadores del efecto del tratamiento y podría ser más apropiada que el análisis principal en el caso de diflunisal (37). Además, durante el análisis, se evaluaron los abandonos de forma individual y no se hallaron indicios de que factores subyacentes pudieran justificar las discrepancias observadas en las tasas de pérdida de seguimiento. El resto de análisis de sensibilidad realizados van encaminados a confirmar el efecto observado mediante el método de imputación múltiple.

La estimación del tamaño muestral tuvo en cuenta una diferencia de 1,8 puntos en la escala NIS+7, ligeramente por debajo del valor de 2 puntos que se ha considerado como MCID (24). No obstante, el estudio sí consideró 2 puntos como la diferencia mínima detectable por un neurólogo capacitado, y un estudio reciente considera que la MCID para observar una mejoría se sitúa en -4 puntos y en +1,8 puntos para observar un empeoramiento (29). Inicialmente, se esperaba incluir 70 pacientes por grupo en el estudio, que se ampliaba a 100 pacientes considerando las pérdidas esperadas. Sin embargo, solo se incluyeron 64 y 66 sujetos, en los grupos de diflunisal y placebo, respectivamente, de los cuales solo se dispuso de los datos de 40 (62,5%) y 30 (45,5%) pacientes, respectivamente, para el análisis de la variable principal.

### Resultados de eficacia y seguridad

La población incluida en el estudio se considera pertinente en relación con la indicación de diflunisal y, en términos generales, representativa de la población potencialmente tratable. No obstante, debe tenerse en cuenta que el estudio inició el reclutamiento en 2006, por lo que parte de la población fue incluida hace aproximadamente 20 años respecto a la actualidad, en un contexto clínico y terapéutico distinto al actual. Si bien esta enfermedad puede afectar a personas en la adolescencia tardía y como criterio de inclusión se establecía un rango de edad de 18 a 75 años, la población finalmente reclutada presentó un rango de edad de 24 a 76 años. La discrepancia en cuanto a la edad máxima de inclusión ( $\leq 75$  años) podría estar relacionada con aspectos operativos (diferencias entre la edad en el momento de selección y de aleatorización) o con un redondeo estadístico de los datos, y no está considerada una desviación del protocolo. En el estudio, no se realizó un análisis sobre la respuesta en función de la edad ni respecto a la edad de inicio de los síntomas. La mutación predominante en más de la mitad de pacientes fue la V30M. Esta mutación constituye también la variante más frecuente en los principales focos endémicos españoles, incluyendo Baleares y Huelva, aunque la enfermedad presenta una heterogeneidad genotípica y fenotípica conocida (38–40).

El aumento medio en la variable principal del estudio, la escala NIS+7, respecto a placebo fue inferior con una diferencia de medias de 6 y 18 puntos, a los 12 y 24 meses, respectivamente, que fue estadísticamente significativa y clínicamente relevante en ambos periodos. En el análisis *post hoc* de imputación múltiple, la diferencia estimada en el cambio de la puntuación media de mínimos cuadrados fue similar (6 y 16 puntos, respectivamente). En un análisis de respondedores, se observó un 20% más de respuesta en los pacientes asignados al grupo de diflunisal en comparación con placebo y una probabilidad de respuesta relativa tres veces mayor con un NNT de 5. El resto de análisis de sensibilidad realizados mostraron significación estadística y relevancia clínica a los 24 meses.

Es importante resaltar que 10 pacientes del grupo placebo recibieron diflunisal fuera del estudio en régimen abierto como tratamiento de rescate, 7 de los cuales continuaron en el estudio y fueron analizados mediante el principio de ITT. No se puede descartar que esto haya afectado a alguno de los resultados de la población por ITT. No obstante, dado que el cruce se produjo desde el grupo placebo hacia diflunisal, el potencial sesgo en los resultados mantiene una dirección conservadora del efecto y de las diferencias presentadas entre grupos, por lo que el efecto real de diflunisal frente a placebo sería previsiblemente igual o superior al estimado por el análisis por ITT.

Los resultados en las variables secundarias NIS y NIS-LL mostraron un beneficio a los 12 y 24 meses, mientras que el beneficio en la escala de Kumamoto se observó únicamente a los 24 meses de tratamiento con diflunisal. La variable IMCm numéricamente favoreció a los pacientes con diflunisal, pero no fue estadísticamente significativa durante el estudio. La ausencia de datos cuantitativos disponibles limita la interpretación de los resultados en NSC y ecocardiografía.

En cuanto a la mejora en la calidad de vida, se observaron mejorías numéricas en el dominio físico a los 12 meses y mental a los 12 y 24 meses, y mejoría estadísticamente significativa en el dominio físico a los 24 meses que fue clínicamente relevante. Los cambios en las escalas NIS+7, NIS, NIS-LL y Kumamoto se correlacionaron con el componente físico del SF-36, de manera que las mejoras se asociaron con un aumento en la función física. No se observó una asociación significativa con el componente mental del SF-36. Los análisis de sensibilidad mediante el método de imputación múltiple para las variables secundarias obtuvieron resultados similares, excepto en la variable NIS-LL donde limitaron el beneficio a los 24 meses y en el cuestionario SF-36 donde ampliaron el beneficio en el dominio físico a los 12 meses y en el dominio mental a los 24 meses.

En global, los datos obtenidos en las variables secundarias son consistentes y dan soporte a los resultados obtenidos en la variable principal, especialmente a un tiempo de 24 meses. Los resultados observados en los diferentes subgrupos evaluados fueron consistentes con los de la población global. No obstante, el tamaño muestral limitado y la ausencia de un análisis formal de interacción deben considerarse al interpretar estos análisis. La adherencia al tratamiento fue elevada al inicio del estudio (>90%) y disminuyó progresivamente hasta el 82% al final del seguimiento, aspecto que conviene tener presente en la valoración global de los resultados.

En relación con la seguridad, y considerando que la ATTRh es una enfermedad rara, el tamaño muestral y el seguimiento de 24 meses en el estudio H23750 se consideran adecuados en el contexto de un medicamento huérfano. Además, diflunisal dispone de una amplia experiencia de uso, tanto fuera de indicación de ficha técnica en esta patología según guías de práctica clínica y consenso de expertos (8,9,41), como por su utilización como AINE (autorizado en algunos países de Europa desde 1979 y retirado en 2015), generalmente a dosis superiores (500 mg, dos veces al día) a las empleadas para ATTRh (42).

En el estudio H23750, diflunisal mostró un perfil de seguridad consistente con el previamente conocido para el grupo de los AINEs, sin identificarse nuevas señales de seguridad relevantes. En particular, no se observaron alteraciones

clínicamente relevantes de la función renal, hepática ni hematológica en los pacientes tratados con diflunisal 250 mg dos veces al día.

La incidencia global de EA fue elevada pero similar entre ambos grupos, y la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. No se observaron diferencias relevantes en la incidencia de EA relacionados con el tratamiento por paciente ni en los EA graves. Los EA más frecuentes en ambos grupos correspondieron a infecciones, trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso. Entre los EA más frecuentes destacaron infección del tracto urinario, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia e hipertensión, con incidencias comparables entre diflunisal y placebo, aunque con mayor frecuencia de infecciones en el grupo placebo y de dispepsia e hipertensión en el grupo de diflunisal. Las interrupciones por EA fueron poco frecuentes en ambos grupos, aunque se observaron algunos desequilibrios en el grupo de diflunisal, incluyendo una mayor frecuencia de trastornos musculoesqueléticos y generales, así como eventos cardíacos (incluida insuficiencia cardíaca congestiva) y mayor proporción de pruebas positivas de sangre oculta en heces. Estos hallazgos son coherentes con el perfil farmacológico de diflunisal y no se asociaron a alteraciones significativas en parámetros hematológicos u otros parámetros de laboratorio.

La interpretación de los resultados de seguridad está limitada por una mayor tasa de abandono en el grupo placebo y el uso de diflunisal en régimen abierto en algunos pacientes, lo que podría haber influido en la notificación de EA. No obstante, los análisis individualizados disponibles no sugieren un impacto relevante de este hecho en la evaluación global de la seguridad. Se notificaron 7 fallecimientos (4 en el grupo de diflunisal), que no mostraron relación causal con el fármaco.

En conjunto, diflunisal presenta un perfil de seguridad conocido y manejable en pacientes con ATTRh, sin evidenciarse nuevas preocupaciones relevantes, siendo los riesgos observados coherentes con los esperados dentro del grupo farmacológico. Dado que diflunisal es un AINE, su uso prolongado puede asociarse a riesgos conocidos de toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular, incluyendo dispepsia, úlcera, hemorragia digestiva, deterioro de la función renal y retención hidrosalina. Estas características se deben considerar en la selección de pacientes, así como en el seguimiento y la monitorización del tratamiento.

#### Otros tratamientos para la ATTRh y aplicabilidad clínica de diflunisal

Tafamidis es otro fármaco estabilizador del tetrámero, administrado diariamente por vía oral, que está indicado en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (17). La evidencia clínica de tafamidis procede del ensayo pivotal Fx-005, un estudio fase II/III realizado en pacientes con la mutación V30M y estadio 1 de la enfermedad (n=128) (28). El estudio no fue estadísticamente significativo cuando se analizó por ITT debido a una tasa de abandono superior a la prevista. Sin embargo, en el análisis de la población evaluable (aquellos que completaron 18 meses de tratamiento), tafamidis demostró una proporción de respondedores en la escala NIS-LL del 60,0% frente al 38,1% en el grupo placebo ( $p=0,041$ ). En cuanto a la calidad de vida, evaluada como covariable primaria, se observó una mejora absoluta de 8,8 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN ( $p=0,045$ ). Su perfil de seguridad se considera favorable, destacando como EA principales la diarrea (26,2%), infecciones del tracto urinario (23,1%) y dolor en las extremidades (16,9%), la mayoría de intensidad leve a moderada. La TTR se estabilizó en el 98% de los pacientes que recibieron tafamidis y en el 0% de los que recibieron placebo ( $p<0,0001$ ). Los estudios a largo plazo en tafamidis han demostrado que los pacientes que iniciaron tafamidis al comienzo del estudio aleatorizado tuvieron una menor progresión de la PN en comparación con los que cambiaron a tafamidis después de 18 meses de placebo y tenían menos probabilidades de progresar tras 6 años de seguimiento. Tener una enfermedad en los primeros estadios, el sexo femenino y la presencia de la mutación V30M son factores

pronósticos de una buena respuesta, ya que en fases avanzadas de la enfermedad y sin la mutación V30M, no ha demostrado su eficacia (43,44).

Patisirán es un ARNi, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas, que está indicado para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (19). La evidencia clínica de patisirán procede del estudio APOLLO, un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 18 meses, con un periodo de extensión hasta 24 meses, en pacientes con ATTRh con polineuropatía en estadio 1 y 2, incluyendo diversas mutaciones (43% V30M, 57% no-V30M; n=225) (30). En el análisis de la variable principal, NIS+7 modificado (mNIS+7), la diferencia media (IC<sub>95%</sub>) ajustada frente a placebo fue de -34,0 puntos (-39,9 a -28,1; p<0,001), logrando que el 56,1% de los pacientes experimentaran una mejora frente al 3,9% en el brazo control, lo que evidencia una ralentización de la progresión y una mejora clínica significativa. La mejora en la calidad de vida fue igualmente significativa, con una diferencia de -21,1 puntos en la escala Norfolk QoL-DN (p<0,001). Respecto a su seguridad, los EA más relevante son las reacciones relacionadas con la perfusión (18,9%) y el edema periférico (29,7%), en su mayoría de intensidad leve o moderada y manejables con premedicación antes de la administración. El fármaco reduce los niveles de TTR en un 88%, lo que obliga a la suplementación diaria de vitamina A para prevenir déficits asociados. Patisirán dispone de la evidencia más formal en pacientes con trasplante hepático previo, procedente de un estudio de fase IIIb, abierto y de un solo brazo(45), mientras que la evidencia disponible con otras alternativas es más limitada(46,47).

Vutrisirán es un ARNi de segunda generación, administrado por vía subcutánea cada 3 meses, que está indicado para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (20). La evidencia clínica de vutrisirán procede del estudio HELIOS-A, un ensayo clínico abierto que comparó indirectamente vutrisirán con un grupo placebo externo procedente del estudio APOLLO (n=122 vutrisirán; n=77 placebo externo), dada la imposibilidad ética de mantener un brazo placebo a largo plazo tras la aprobación de patisirán (19,30,31). Vutrisirán mostró mejoras estadísticamente significativas en la variable principal mNIS+7, con una diferencia media (IC<sub>95%</sub>) de -28,6 puntos (-34,0 a -23,1; p<0,001) respecto al control externo, así como en la calidad de vida medida mediante la escala Norfolk QoL-DN (-21,0 puntos; p<0,001) a los 18 meses. No obstante, esta metodología de comparación externa representa una limitación del diseño del estudio que debe considerarse al interpretar los resultados, ya que la ausencia de un grupo control concurrente limita la robustez comparativa de los resultados frente a otras alternativas terapéuticas. El perfil de seguridad de vutrisirán destaca por su baja incidencia de reacciones sistémicas, siendo los EA más frecuentes la artralgia (11,0%), disnea (7,0%) y reacciones leves en el lugar de la inyección (7,0%), generalmente de carácter leve o moderado. El fármaco indujo una reducción media sostenida de los niveles séricos de TTR del 81%, por lo que es necesaria la suplementación diaria con vitamina A y se recomienda una vigilancia oftalmológica periódica. La ventaja principal de vutrisirán es su administración subcutánea cada 3 meses, que mejora la conveniencia frente a patisirán (intravenoso cada 3 semanas) sin requerir premedicación.

Inotersén es un ASO de primera generación, administrado semanalmente por vía subcutánea, que está indicado para la polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes adultos con ATTR (21). La evidencia clínica de inotersén procede del estudio NEURO-TTR, un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ATTRh estadios 1 o 2 (n=172; 112 inotersén y 60 placebo) de 66 semanas (32). En el análisis principal de la población por ITT, inotersén alcanzó una diferencia media (IC<sub>95%</sub>) estadísticamente significativa frente a placebo en la escala mNIS+7 de -19,7 puntos (-26,3 a -13,2; p<0,001), con beneficios independientes del tipo de mutación, estadio de la enfermedad o presencia de cardiomiopatía. En términos de calidad de vida, la diferencia en el cuestionario Norfolk QoL-DN fue de -11,7 puntos (-18,3 a -5,1; p<0,001). El análisis de sensibilidad más conservador, también mostró una diferencia estadísticamente significativa en ambas escalas (-14,9 y -8,6 puntos, respectivamente). El 36% de los pacientes experimentaron mejora (sin aumento desde el basal) en mNIS+7 y el 50% en Norfolk QOL-DN. La magnitud del efecto

es inferior a la observada con los silenciadores génicos basados en ARN interferente. El perfil de seguridad de inotersén es más complejo con respecto al resto de fármacos que comparten esta indicación, ya que se notificaron varios casos de trombocitopenia inmunomediada (24,1%) y glomerulonefritis (3,1%) que fueron potencialmente graves. En el estudio NEURO-TTR, hubo 5 muertes en el grupo inotersén frente a 0 en placebo, incluyendo una muerte por hemorragia intracraneal asociada a trombocitopenia grave. Se requieren controles periódicos de recuento plaquetario (semanales) y de la función renal durante todo el tratamiento con inotersén. Inotersén reduce los niveles de TTR en un 74%, requiriendo suplementación diaria con vitamina A (48).

Eplonersén es un ASO de segunda generación, administrado mensualmente (cada 4 semanas) por vía subcutánea, que está indicado para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 (22). La evidencia clínica de eplonersén procede del estudio NEURO-TTRansform, un ensayo clínico de fase III, abierto y aleatorizado, que incluyó un brazo de eplonersén (n=144) y un brazo interno concurrente de referencia activa de inotersén (n=24). Dadas las implicaciones éticas de asignar un brazo placebo ante la existencia de terapias ya aprobadas, y considerando la baja prevalencia de la enfermedad y el gran tamaño muestral necesario para realizar un estudio con comparador activo, la evaluación de la variable principal de eficacia se realizó comparando eplonersén frente al grupo placebo histórico externo (n=60) procedente del estudio pivotal de inotersén NEURO-TTR (32,33). Esta metodología de comparación con una cohorte histórica externa representa una limitación del diseño del estudio que debe considerarse al interpretar los resultados, si bien la existencia de un brazo de referencia interno concurrente con inotersén favorece la consistencia de los datos. Los resultados demostraron una diferencia media (IC<sub>95%</sub>) ajustada en la escala mNIS+7 de -23,1 puntos (-29,26 a -17,01; p<0,0001) y una mejora significativa en la calidad de vida (Norfolk QoL-DN) de -19,3 puntos (p<0,0001) frente al control histórico a la semana 66. Eplonersén produce una reducción media de los niveles de TTR sérica del 82,1%, requiriendo suplementación diaria con vitamina A. Su perfil de seguridad se considera manejable, con una incidencia de trombocitopenia baja (<5%) y similar a placebo, de intensidad leve a moderada y sin casos de grado 4 o hemorragias graves. No se detectaron casos de glomerulonefritis, y los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto urinario, vómitos y reacciones en el lugar de la inyección. En este sentido, el perfil de seguridad de eplonersén representa una mejora sustancial respecto a los ASO de primera generación. Además, la conjugación con N-acetilgalactosamina permite una dosificación cada 4 semanas con menor exposición total, lo que se asocia con un perfil de seguridad mejorado, particularmente en relación con trombocitopenia y glomerulonefritis. Análisis secundarios del estudio NEURO-TTRansform demostraron que pacientes que cambiaron de inotersén a eplonersén experimentaron mayor reducción de TTR (-80,6% vs -74,3%), estabilización de la enfermedad, restauración del recuento plaquetario y mejor tolerabilidad (49).

Diflunisal se evalúa como una opción terapéutica dentro de la estrategia de estabilización de la proteína TTR en pacientes con polineuropatía en estadios 1 y 2, cuyo tratamiento ha de ser individualizado. La aplicabilidad de los resultados obtenidos en el estudio H23750 puede verse limitada por las características de la población incluida y la alta tasa de abandonos en el ensayo, el uso de placebo como comparador y las condiciones de uso diferentes a las actuales, lo que introduce incertidumbre en la validez externa del estudio. Tafamidis se consideraría un comparador para los pacientes con PN en estadio 1, mientras que patisirán, vutrisirán, inotersén y eplonersén se considerarían comparadores con indicación compartida en los estadios 1 y 2. Diflunisal actúa sobre una diana distinta y complementaria a la de los silenciadores génicos, al estabilizar el tetrámero circulante de TTR. Por su parte, los silenciadores génicos reducen la síntesis hepática de TTR, manteniendo una fracción residual circulante (12-26%, según el fármaco) que conserva potencial amiloidogénico en caso de desestabilización. Esta diferencia a nivel de mecanismo de acción puede ser relevante para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas.

No existen datos de comparaciones directas o indirectas, en términos de eficacia y seguridad, entre diflunisal y el resto de opciones terapéuticas abordadas. En lo que se refiere a las comparaciones indirectas, resulta complicado realizarlas de manera rigurosa, debido a las diferencias observadas con respecto al diseño de los estudios, las escalas utilizadas para medir los efectos neurológicos, las poblaciones incluidas y la duración del tratamiento. Cabe mencionar que se dispone de una revisión sistemática de la Cochrane Library (50) del año 2020, que incluía los tratamientos farmacológicos disponibles en ese momento para la ATTRh con PN (diflunisal, tafamidis, patisirán e inotersén). En esta revisión se indica que cada una de las intervenciones puede ser beneficiosa comparada frente a no tratar (placebo), pero pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios aleatorizados abiertos a largo plazo para evaluar la eficacia y seguridad de cada intervención. No obstante, al ser una enfermedad rara, la realización de estudios comparativos directos para demostrar la superioridad podría verse condicionada por el tamaño muestral, la dificultad de implementar el enmascaramiento debido a las diferentes vías y pautas de administración, y los costes asociados.

## Conclusión

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad rara, progresiva y multisistémica caracterizada por el depósito extracelular de amiloide derivado de la transtiretina. Diflunisal se ha autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadios 1 y 2.

Diflunisal ha demostrado eficacia en un ensayo clínico fase III, aleatorizado, controlado con placebo y de 24 meses de duración (estudio H23750) realizado entre los años 2006 y 2012.

Los criterios de selección de pacientes son pertinentes y la población incluida en el estudio es representativa de los pacientes susceptibles de ser tratados con diflunisal, aunque hay que tener en cuenta que el estudio se realizó en un contexto clínico caracterizado por un diagnóstico más tardío y por criterios de exclusión más estrictos comparado con el actual. Las características basales tras la aleatorización fueron comparables entre ambos grupos.

El tratamiento con diflunisal, en comparación con placebo, produjo un enlentecimiento de la progresión del deterioro neurológico medido mediante la escala NIS+7 tras 2 años de tratamiento (8,2 puntos frente a 26,3 puntos con placebo, implicando una reducción media de 18,0 puntos), que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) y clínicamente relevante ( $MCID > 2$ ), lo que sugiere un efecto beneficioso en la evolución de la polineuropatía en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina. No obstante, la magnitud del beneficio debe interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas del estudio. En las variables secundarias analizadas (NIS, NIS-LL, escala de Kumamoto) se observa una disminución de la polineuropatía en el mismo sentido que en la variable principal, aunque debido al solapamiento parcial de los ítems entre estas escalas, su interpretación debe considerarse complementaria y no completamente independiente de la variable principal. Se observó una mejoría en la calidad de vida a nivel físico evaluada mediante el cuestionario SF-36. Debido al elevado número de pérdidas registradas, se realizaron análisis de sensibilidad no incluidos en el plan estadístico original, incluyendo imputación múltiple y análisis bajo distintos supuestos de manejo de datos faltantes, que confirmaron la consistencia de los resultados y la dirección del efecto de diflunisal.

Diflunisal mostró un perfil de seguridad manejable, con eventos adversos mayoritariamente de carácter leve y moderado. La incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves y muertes fue similar entre diflunisal y placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones, especialmente del tracto urinario, y trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dispepsia. Se observó una mayor proporción de discontinuaciones de tratamiento y abandono del estudio por eventos adversos relacionados con diflunisal, principalmente por una mayor frecuencia de hallazgos compatibles con toxicidad gastrointestinal (náuseas y

positividad en sangre oculta en heces). Estos hallazgos son consistentes con el perfil farmacológico de diflunisal como AINE, lo que debe tenerse en cuenta en la selección de pacientes y en la necesidad de una monitorización clínica y analítica ajustada a su perfil de seguridad durante el tratamiento.

Los medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes con polineuropatía en estadios 1 y 2 incluyen, además de otra terapia estabilizadora del tetrámero, como tafamidis (solo para estadio 1), terapias modificadoras de la enfermedad basadas en silenciamiento génico mediante ARN de interferencia, como patisirán y vutrisirán, y oligonucleótidos antisentido, como inotersén y eplontersén. Actualmente, no se dispone de datos de comparaciones directas o indirectas que permitan establecer la superioridad o equivalencia entre las diferentes opciones terapéuticas, y considerando la menor robustez de la evidencia disponible, sería relevante disponer de estudios adicionales o evidencia comparativa que permitan definir mejor el lugar de diflunisal en la estrategia terapéutica. En la elección del tratamiento debe considerarse la vía y frecuencia de administración del fármaco, su perfil de eficacia y seguridad en base a la evidencia disponible, el estadio y la evolución de la enfermedad, así como las preferencias del paciente. Diflunisal constituye una opción terapéutica adicional de administración oral. Su posicionamiento respecto a otros tratamientos disponibles puede verse relegado por la creciente disponibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad, con perfiles de eficacia notables y seguridad manejable, lo que puede condicionar un uso más restringido de los estabilizadores del tetrámero, incluido diflunisal, en la práctica clínica. En consecuencia, diflunisal puede considerarse en pacientes seleccionados, particularmente cuando las terapias modificadoras no sean adecuadas, accesibles o toleradas, teniendo en cuenta las limitaciones derivadas de su perfil de seguridad.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Ángel Marcos Fendián.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

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), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Sociedad Española de Trasplante Hepático, el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), 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 A1.** Características diferenciales de las distintas opciones de tratamiento para la polineuropatía en estadios 1 y 2 en pacientes con ATTRh comparadas con diflunisal.

| Nombre              | Diflunisal (23)                                                                                                                                                                             | Tafamidis (17)                                                                                                                                                                                       | Patisirán (19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vutrisirán (20)                                                                                                                                                                                                                                                             | Inotersén (21)                                                                                                                                                                                                                                                              | Eplontersén (22)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presentación</b> | Comprimido recubierto con película de 250 mg                                                                                                                                                | Cápsulas blandas de 20 mg                                                                                                                                                                            | Concentrado de 2 mg/ml para solución para perfusión.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Solución inyectable en jeringa precargada con 25 mg/ 0,5 ml.                                                                                                                                                                                                                | Solución inyectable en jeringa precargada con 284 mg.                                                                                                                                                                                                                       | Solución inyectable en pluma precargada con 45 mg.                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Posología</b>    | <p>250 mg/12h</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 65</math> años) ni en pacientes con insuficiencia hepática leve y renal leve o moderada</p> | <p>20 mg/día, por vía oral</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 65</math> años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada.</p> | <p>300 microgramos/kg cada 3 semanas por vía IV. peso <math>\geq 100</math> kg, dosis máxima de 30 mg.</p> <p>Se recomienda el aporte de vitamina A 2.500-3.000 UI/día.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 65</math> años) ni en pacientes con insuficiencia hepática leve y renal leve o moderada</p> | <p>25 mg cada 3 meses por vía SC</p> <p>Se recomienda el aporte de vitamina A 2.500-3.000 UI/día.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 65</math> años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada.</p> | <p>284 mg cada semana por vía SC</p> <p>Se recomienda el aporte de vitamina A 2.500-3.000 UI/día.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 65</math> años) ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal leve o moderada.</p> | <p>45 mg cada mes Por vía SC</p> <p>Se recomienda el aporte de vitamina A 2.500-3.000 UI/día.</p> <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 65</math> años) ni en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o insuficiencia hepática leve.</p> |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicación autorizada en FT o no</b> | - Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN sintomática en estadio 1 y 2                                                                                                                                | <p>- Tratamiento de la amiloidosis por TTR en pacientes adultos con PN sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.</p> <p>- Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM.</p> | -Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2.                                                                                                                                                                                                         | <p>-Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por TTR en pacientes adultos con PN en estadio 1 o 2.</p> <p>-Tratamiento de la amiloidosis por TTR nativa o hereditaria en pacientes adultos con CM.</p>                                                                                                                                | -Tratamiento de PN en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por TTR.                                                                                                                                                                                                                 | -Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con PN en estadio 1 o estadio 2.                                                                                                                   |
| <b>Eventos adversos (EA)</b>            | EA más frecuentes:<br>Dispepsia, dolor gastrointestinal, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, sangrado gastrointestinal, eritema, edema periférico, cefalea, mareo, fatiga, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e infecciones. | EA más frecuentes:<br>Infecciones del tracto urinario, diarrea y dolor abdominal                                                                                                                                                                         | <p>EA más frecuentes:<br/>edema periférico, reacciones relacionadas con la perfusión, bronquitis, sinusitis, rinitis, vértigo, disnea, dispepsia, eritema, artralgia, espasmos musculares.</p> <p>Se reportaron 3,6% de pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco sin repercusión clínica.</p> | <p>EA más frecuentes:<br/>Dolor en las extremidades, artralgia, disnea, reacciones en la zona de inyección (hematomas, eritema, dolor, prurito y calor) y aumento de los valores sanguíneos de fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa.</p> <p>Se reportaron 3,3% de pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco sin</p> | EA más frecuentes:<br>reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia), náuseas, cefalea, pirexia, edema periférico, hipotensión, transaminasas elevadas, prurito, proteinuria, glomerulonefritis, insuficiencia renal, escalofríos, vómitos, | <p>EA más frecuentes:<br/>disminución de la vitamina A, vómitos, eritema, dolor y prurito en la zona de la inyección.</p> <p>Se reportaron 40,3% de pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco sin repercusión clínica.</p> |

|                                               |                                   |                                   |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                                   |                                   |                                                                                                                                                                                       | repercusión clínica.                                                                                                          | anemia, eosinofilia y trombocitopenia.<br>Se reportaron 30, 4% de pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco sin repercusión clínica. |                                                                                                                             |
| <b>Utilización de recursos y conveniencia</b> | Vía oral<br>Administración diaria | Vía oral<br>Administración diaria | Vía IV por un profesional de salud.<br><br>Se puede considerar administración domiciliar si se han tolerado 3 perfusiones hospitalarias previas.<br><br>Administración cada 3 semanas | Vía SC por un profesional de salud, paciente o cuidador.<br><br>Autoadministración posible<br><br>Administración cada 3 meses | Vía SC por un profesional de la salud, paciente o cuidador.<br><br>Autoadministración posible<br><br>Administración semanal                    | Vía SC por un profesional de la salud, paciente o cuidador.<br><br>Autoadministración posible<br><br>Administración mensual |

## 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.* diciembre de 2020;9(2):395-402. doi:10.1007/s40120-020-00217-0 PubMed PMID: 33001386; PubMed Central PMCID: PMC7606379.
2. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts.* marzo de 2014;5(1):45-54. doi:10.1515/bmc-2013-0038 PubMed PMID: 25372741.
3. Adams D, Sekijima Y, Conceição I, Waddington-Cruz M, Polydefkis M, Echaniz-Laguna A, et al. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology.* 1 de noviembre de 2023;22(11):1061-74. doi:10.1016/S1474-4422(23)00334-4
4. Araki S, Yi S. Pathology of familial amyloidotic polyneuropathy with TTR met 30 in Kumamoto, Japan. *Neuropathology.* septiembre de 2000;20 Suppl:S47-51. doi:10.1046/j.1440-1789.2000.00299.x PubMed PMID: 11037187.
5. Qarni T, Moshe-Lilie O, Kaku MC, Karam C. Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy. *Semin Neurol.* febrero de 2025;45(1):75-87. doi:10.1055/s-0044-1791519 PubMed PMID: 39406377.
6. 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.* mayo de 2012;33(9):1120-7. doi:10.1093/eurheartj/ehr383 PubMed PMID: 21992998.
7. Kittleson MM, Ambardekar AV, Cheng RK, Griffin JM, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, et al. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Evaluation and Management: 2025 ACC Concise Clinical Guidance. *JACC.* febrero de 2026;87(5):549-65. doi:10.1016/j.jacc.2025.09.004
8. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology.* 21 de marzo de 2023;81(11):1076-126. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.022
9. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 7 de julio de 2020;142(1):e7-22. doi:10.1161/CIR.0000000000000792
10. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes J, Resende A. Review of 483 cases type I amyloid neuropathy. *Amyloid and Amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica.; 1980.
11. 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.* 16 de enero de 2025;20(1):29. doi:10.1186/s13023-025-03547-0 PubMed PMID: 39819351; PubMed Central PMCID: PMC11740649.
12. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* mayo de 2018;57(5):829-37. doi:10.1002/mus.26034 PubMed PMID: 29211930; PubMed Central PMCID: PMC5947118.
13. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* junio de 2021;268(6):2109-22. doi:10.1007/s00415-019-09688-0 PubMed PMID: 31907599; PubMed Central PMCID: PMC8179912.
14. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 6 de marzo de 2020;117(10):159-66. doi:10.3238/arztebl.2020.0159 PubMed PMID: 32295695; PubMed Central PMCID: PMC7171477.

15. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of long-term survival after liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 10 de noviembre de 2015;66(19):2154-6. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.870 PubMed PMID: 26541929.
16. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. septiembre de 2015;99(9):1847-54. doi:10.1097/TP.0000000000000574 PubMed PMID: 26308415.
17. CIMA, AEMPS. Ficha técnica tafamidis (Vyndaqel®) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT\\_11717001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT_11717001.html)
18. CIMA, AEMPS. Ficha técnica acoramidis (Beyontra®) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241906001/FT\\_1241906001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241906001/FT_1241906001.html)
19. CIMA, AEMPS. Ficha técnica patisirán (Onpattro®) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181320001/FT\\_1181320001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181320001/FT_1181320001.html)
20. CIMA, AEMPS. Ficha técnica vutrisirán (Amvuttra®). [Internet]. [citado 19 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221681001/FT\\_1221681001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221681001/FT_1221681001.html)
21. CIMA, AEMPS. Ficha técnica inotersén (Tegsedi®) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181296002/ft\\_1181296002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181296002/ft_1181296002.html)
22. CIMA, AEMPS. Ficha técnica eplonersén (Wainzua®). [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241875001/FT\\_1241875001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241875001/FT_1241875001.html)
23. CIMA, AEMPS. Ficha técnica diflunisal (Atrogy®). [Internet]. [citado 19 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251929001/FT\\_1251929001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251929001/FT_1251929001.html)
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA. European Public Assessment report Atrogy. EMA/161582/2025. 2025.
25. 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*. 25 de diciembre de 2013;310(24):2658-67. doi:10.1001/jama.2013.283815
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs: NDA 018445 (Dolobid, Merck Sharp & Dohme). [Internet]. [citado 30 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018445>
27. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid*. diciembre de 2006;13(4):236-49. doi:10.1080/13506120600960882 PubMed PMID: 17107884.
28. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 21 de agosto de 2012;79(8):785-92. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661eb1 PubMed PMID: 22843282; PubMed Central PMCID: PMC4098875.
29. Folkvaljon F, Gertz M, Gillmore JD, Khella S, Masri A, Maurer MS, et al. Estimating Meaningful Differences in Measures of Neuropathic Impairment, Health-Related Quality of Life, and Nutritional Status in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Muscle Nerve*. enero de 2025;71(1):96-107. doi:10.1002/mus.28299 PubMed PMID: 39552102; PubMed Central PMCID: PMC11632571.
30. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716153?utm\\_source=openvidence](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716153?utm_source=openvidence)
31. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. marzo de 2023;30(1):1-9. doi:10.1080/13506129.2022.2091985 PubMed PMID: 35875890.

32. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 5 de julio de 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1716793
33. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*. 17 de octubre de 2023;330(15):1448-58. doi:10.1001/jama.2023.18688
34. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy - PubMed [Internet]. [citado 7 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15929681/>
35. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet*. 2 de marzo de 2002;359(9308):781-5. doi:10.1016/S0140-6736(02)07882-0 PubMed PMID: 11888606.
36. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, et al. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. *New England Journal of Medicine*. 4 de octubre de 2012;367(14):1355-60. doi:10.1056/NEJMs1203730
37. Tan PT, Cro S, Van Vogt E, Szigeti M, Cornelius VR. A review of the use of controlled multiple imputation in randomised controlled trials with missing outcome data. *BMC Med Res Methodol*. 15 de abril de 2021;21(1):72. doi:10.1186/s12874-021-01261-6 PubMed PMID: 33858355; PubMed Central PMCID: PMC8048273.
38. Ventayol-Guirado M, Cisneros-Barroso E, Ribot-Sanso MA, Gonzalez-Moreno J, Losada I, Ripoll-Vera T, et al. Genetic testing and evidence of a founder mutation in a hotspot for hereditary transthyretin amyloidosis. *Sci Rep*. 14 de agosto de 2025;15(1):29773. doi:10.1038/s41598-025-14707-4
39. Domínguez-Martínez M, Caro-Llopis A, Martín-Grau C, Roselló M, Oltra S, Pedrola L, et al. Genetic landscape of hereditary transthyretin amyloidosis in Spain: a multicentric retrospective study. *Amyloid*. diciembre de 2025;32(4):324-34. doi:10.1080/13506129.2025.2527830 PubMed PMID: 40622022.
40. Ripoll-Vera T, de Frutos F, González-Costello J, Manovel-Sánchez AJ, Zorio-Grima E, Bosch-Rovira MT, et al. Predictors of poor prognosis in a large cohort of patients with hereditary cardiac transthyretin amyloidosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 23 de diciembre de 2025;S1885-5857(25)00363-9. doi:10.1016/j.rec.2025.12.016 PubMed PMID: 41448563.
41. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, Passino C, et al. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 5 de abril de 2022;79(13):1288-303. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.036 PubMed PMID: 35361352.
42. Ibrahim M, Saint Croix GR, Lacy S, Fattouh M, Barillas-Lara MI, Behrooz L, et al. The use of diflunisal for transthyretin cardiac amyloidosis: a review. *Heart Fail Rev*. marzo de 2022;27(2):517-24. doi:10.1007/s10741-021-10143-4 PubMed PMID: 34272629.
43. Barroso FA, Judge DP, Ebade B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. septiembre de 2017;24(3):194-204. doi:10.1080/13506129.2017.1357545 PubMed PMID: 28758793.
44. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. diciembre de 2013;20(12):1539-45. doi:10.1111/ene.12225 PubMed PMID: 23834402.
45. Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation - PubMed [Internet]. [citado 23 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35213769/>
46. Romero-Imbroda J, Sagrario-Fustero T, Del Canto-Pérez C. Tafamidis for a Transplant Patient with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *J Clin Neurol*. octubre de 2017;13(4):444-6. doi:10.3988/jcn.2017.13.4.444 PubMed PMID: 28884984; PubMed Central PMCID: PMC5653640.
47. Nedkova-Hristova V, Baliellas C, González-Costello J, Lladó L, González-Vilatarsana E, Vélez-Santamaría V, et al. Treatment With Diflunisal in Domino Liver Transplant Recipients With Acquired Amyloid Neuropathy. *Transpl Int*. 2022;35:10454. doi:10.3389/ti.2022.10454 PubMed PMID: 35497887; PubMed Central PMCID: PMC9044119.

48. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. J Neurol. diciembre de 2022;269(12):6416-27. doi:10.1007/s00415-022-11276-8 PubMed PMID: 35908242; PubMed Central PMCID: PMC9618524.
49. Conceição I, Berk JL, Weiler M, Kowacs PA, Dasgupta NR, Khella S, et al. Switching from inotersen to eplontersen in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: analysis from NEURO-TTRansform. J Neurol. octubre de 2024;271(10):6655-66. doi:10.1007/s00415-024-12616-6 PubMed PMID: 39138650; PubMed Central PMCID: PMC11447117.
50. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;(4). doi:10.1002/14651858.CD012395.pub2