



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-TAFAMIDIS/V1/22072014

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tafamidis (Vyndaqel®)

Fecha de publicación: 8 de agosto de 2014

Las amiloidosis de tipo transtiretina (ATTR) son un conjunto de enfermedades caracterizadas por mutaciones patogénicas en el gen de la transtiretina (TTR). Dichas mutaciones pueden provocar la desestabilización de la estructura en forma de tetrámero de la proteína, haciéndola más fácilmente dissociable en sus monómeros, de manera que se acumulan fibrillas de amiloide insolubles en el espacio extracelular de diversos órganos y tejidos, alterando su funcionamiento (1).

La forma más prevalente de amiloidosis hereditaria es la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF o enfermedad de Andrade), que se caracteriza fundamentalmente por una neuropatía autonómica y periférica (sensorial y motora), con presencia de cardiomiopatía y nefropatía (2).

La neuropatía autonómica puede ocurrir como el primer síntoma clínico de la enfermedad, provocando hipotensión ortostática, diarrea y estreñimiento, náuseas y vómitos, retrasos en el vaciamiento gástrico, impotencia sexual, anhidrosis y retención urinaria o incontinencia. La neuropatía sensorial comienza en las extremidades inferiores a la que le sigue la neuropatía motora con los años. La PAF suele comenzar en personas de 30-50 años y su evolución es fatal a los 10 años de inicio de los síntomas, de mediana (3).

Estadios de la PAF sobre la movilidad

- ESTADIO 1. Enfermedad limitada a las extremidades inferiores. Camina sin ayuda. Ligera debilidad de los extensores de los dedos gordos del pie (5,6 +/- 2,8 años).
- ESTADIO 2. Signos motores progresan por extremidades inferiores, con amiotrofias distales, los músculos de las manos empiezan a ser inútiles y débiles. El paciente empieza a tener discapacidades pero todavía puede moverse, aunque con ayuda (4,8 +/- 3,6 años)
- ESTADIO 3. El paciente está postrado en la cama o en silla de ruedas. Debilidad generalizada y arreflexia. (2,3 +/- 3,1 años)

La enfermedad se hereda de manera autosómica dominante, siendo la mutación más común la VAL30MET (V30M) (4). Teniendo en cuenta el carácter hereditario de esta enfermedad, es importante la realización de estudios genéticos a familiares de pacientes afectados a miembros de la familia de riesgo, así como el diagnóstico precoz de la misma. Es una enfermedad extremadamente rara cuya prevalencia en Europa es de aproximadamente 1 caso por cada 100.000 habitantes (3,5) existiendo zonas endémicas con una elevada concentración de casos.

Dentro de España, las Islas Baleares se consideran la principal zona endémica de PAF. La prevalencia estimada de la enfermedad referida a la población de Mallorca si solo consideramos los pacientes sintomáticos vivos es del orden de 3 casos/100.000 habitantes y si consideramos a los pacientes sintomáticos más los pacientes trasplantados de 11 casos/100.000 habitantes. La incidencia de pacientes sintomáticos en Baleares se estima en 4-6 nuevos pacientes/año (6-9).

Debido a que el hígado es el mayor órgano productor de proteína amiloidogénica, una opción de tratamiento disponible de la PAF es el trasplante hepático (10), que consigue estabilizar la progresión de la neuropatía sensorial y motora en aproximadamente el 60% de los pacientes, principalmente en los receptores de trasplante con la mutación V30M (un 20% la mejoran, aunque la reversibilidad es extremadamente rara) y por tanto aumentar la supervivencia. En general, los pacientes V30M tienen una supervivencia a los 5 años del 85% (11). Sin embargo, los síntomas cardíacos, oculares y del sistema nervioso central no parecen mejorar tras el trasplante, y entre un 15-20% de los pacientes empeoran (12). El trasplante hepático tiene una mortalidad asociada de aproximadamente el 10% (3).

TAFAMIDIS (VYNDAQEL®)

Tafamidis (Vyndaqel®) ha sido autorizado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio I para retrasar la alteración neurológica periférica (13).

Farmacología

Tafamidis es un estabilizador específico del tetrámero de la transtiretina. Su especificidad por la proteína TTR limita el uso de tafamidis a las ATTR.

La dosis de tafamidis es de 20 mg una vez al día, vía oral.

La autorización de tafamidis se realizó en condiciones excepcionales, lo que significa que debido a la rareza de la enfermedad, no es posible tener información completa de este medicamento, si bien el laboratorio titular del medicamento debe presentar un informe anual con los nuevos datos disponibles. La autorización de tafamidis se ha obtenido en pacientes adultos, sin que sea posible establecer una recomendación de uso en pacientes pediátricos (14).

Eficacia

El estudio Fx-005 es un estudio pivotal, fase II/III, aleatorizado y doble ciego donde se estudió la eficacia y seguridad de tafamidis en pacientes con PAF (3).

El estudio incluyó pacientes de entre 18 y 75 años, con amiloidosis documentada por biopsia y mutación V30M de la TTR confirmada, con neuropatía periférica y/o autonómica con estado funcional según la escala Karnofsky ≥ 50 . Algunos de los pacientes que se incluyeron estaban en lista de espera de trasplante hepático.

Se aleatorizaron 128 pacientes: 65 recibieron 20 mg de tafamidis oral una vez al día y 63 recibieron placebo, si bien el número de pacientes que completó los 18 meses de duración del estudio y que no sufrieron desviaciones mayores del protocolo fueron 45 y 42 pacientes respectivamente. Las razones de abandono del estudio fueron similares en ambos brazos de tratamiento y estuvieron principalmente relacionadas con la cirugía programada de trasplante hepático.

La principal medida de eficacia fueron las variables co-primarias del porcentaje de respondedores en la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores (NIS-LL) definidos como aquellos con una mejora o estabilización de la progresión de la enfermedad considerada como un cambio en la escala NIS-LL < 2 respecto al estado basal y el cambio del cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QoL-DN).

El intervalo de puntuaciones de la NIS-LL va de 0 [normal] a 88 [daño total], y la Norfolk QoL-DN que consta de 5 dominios (35 ítems puntuados) organizados temáticamente en cinco partes: funcionamiento físico/neuropatía de fibras grandes, actividades de la vida diaria, síntomas, neuropatía de fibras pequeñas y neuropatía

autonómica, con un intervalo de global de puntuación -2 (mejor calidad de vida) a +138 (peor calidad de vida).

El análisis de la eficacia se realizó sobre la población por intención de tratar (ITT). Este análisis consideró como no respondedores a los pacientes que antes de los 18 meses interrumpieron el tratamiento por someterse a un trasplante hepático, por lo que se considera el análisis más conservador. En él no se observaron diferencias estadísticamente significativas de tafamidis frente a placebo en ninguna de las dos covariables primarias:

Covariables primarias	Tafamidis (n= 64)	Placebo (n= 61)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Respondedores según NIS-LL (IC 95%)	45,3% (33,1-57,5)	29,5% (18,1-41,0)	+15,8% (-0,9- +32,5)	0,07	6,3 (3,1 -+ ∞)
TQOL. Media (DE).Cambio respecto al basal (IC95%)	2,0 (2,3) (-2,6 - +6,6)	7,2 (2,4) (2,6-11,9)	-5,2 (3,3) (-11,8- +1,3)	0,12	NA

Tafamidis frente a placebo, resultados en el mes 18. Ensayo clínico Fx-005. Análisis ITT. NA = No Apropiado.

En un segundo análisis de eficacia evaluable, predefinido en el protocolo, en el que se consideraron sólo aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento, y por tanto, no abandonaron el estudio por trasplante hepático u otra causa y sin infracciones graves del protocolo de estudio (45 pacientes en el grupo tafamidis y 42 en el grupo control), tafamidis mostró diferencias significativas frente a placebo en ambas variables:

Variables principales	Tafamidis (n= 45)	Placebo (n= 42)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Respondedores según NIS-LL (IC 95%)	60,0% (45,7;74,3)	38,1% (23,4;52,8)	+21,9% (1,4;42,4)	0,041	4,6 (2,4;71,6)
TQOL. Media (DE).Cambio respecto al basal (IC95%)	0,1(3,0) (-5,8; +6,0)	8,9 (3,1) (2,8;15,0)	-8,8 (4,3) (-0, 2; -17,4)	0,045	NA

Tafamidis frente a placebo, resultados en el mes 18. Ensayo clínico Fx-005. Análisis por Eficacia Evaluable (EE). NA = No Apropiado.

La mayoría de las variables secundarias estudiadas (cambio en la escala NIS-LL respecto al basal, cambio en la evaluación funcional de las fibras cortas respecto al basal y cambio en el índice de masa corporal modificado) tuvieron también diferencias estadísticas significativas respecto a placebo, indicando un menor deterioro de la función neurológica y de la situación nutricional.

Estos resultados se mantuvieron en el estudio de extensión Fx-006, abierto, no controlado, donde los pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento del estudio pivotal pudieron recibir tafamidis durante 12 meses adicionales. El análisis ITT, mostró que los 38 pacientes del grupo tafamidis mantuvieron los resultados obtenidos en los primeros 18 meses. En los 33 del grupo placebo, que pasaron a ser tratados con tafamidis, se presentaron mejoras en todas las variables excepto en la de fibras grandes y fibras pequeñas.

Respecto al efecto de tafamidis en mutaciones diferentes a V30M, el estudio Fx1A-201, fase II, abierto y no controlado, incluyó 21 pacientes con diferentes mutaciones del gen TTR, con mayor puntuación en la escala NIS-LL, al final del estadio I y mayor porcentaje de afectación cardíaca que los incluidos en el estudio pivotal. La variable principal fue farmacodinámica y mostró la estabilización de la proteína TTR a la semana 6 respecto al basal medido con un ensayo inmunoturbidimétrico validado. Con el fin de terminar de confirmar la eficacia de tafamidis en mutaciones diferentes a V30M, el Laboratorio Titular de tafamidis deberá presentar datos en este tipo de pacientes como parte de un subestudio

del registro THAOS (registro global, multicéntrico, longitudinal y observacional para caracterizar mejor el curso de la enfermedad estudiando una población amplia y heterogénea). Este subestudio se encuentra aún en desarrollo.

Por último, el estudio Fx1A-303 es un estudio a largo plazo de extensión de los dos anteriores (Fx-006 y Fx1A-201), aún en marcha.

Seguridad

Las reacciones adversas más comunes con tafamidis en el estudio pivotal fueron diarrea (26,2% en tafamidis y 17,5% en placebo), infecciones del tracto urinario (23,1% y 12,7% respectivamente), dolor en las extremidades (16,9% frente a 9,5%), dolor en la parte superior del abdomen (12,3% vs. 3,2%), mialgia (7,7% y 3,2%) e infecciones vaginales (6,2% y 1,6%) (3).

La incidencia de reacciones adversas graves fue similar entre los dos brazos (9,2% vs. 7,9% en tafamidis y placebo respectivamente). Se produjeron 5 muertes todas ellas en pacientes trasplantados (3 en el grupo de pacientes que había recibido previamente placebo y dos en el grupo que había recibido previamente tafamidis) y no durante el tratamiento, y las reacciones adversas que dieron lugar a reducciones de dosis con tafamidis estuvieron fundamentalmente relacionadas con la enfermedad de base o la historia médica.

DISCUSIÓN

En relación a la eficacia, en el principal ensayo pivotal, el Fx-005, con pacientes en estadio I y mutación V30M, los resultados de las covariables primarias según el análisis por ITT, no dieron lugar a diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

Sin embargo, con el análisis pre-especificado de la población evaluable, sí se observaron diferencias significativas tanto para la escala de insuficiencia neuropática NIS-LL como para el cuestionario Norfolk de calidad de vida. La proporción de pacientes respondedores según la escala NIS-LL fue del 60,0 % en el grupo tafamidis y del 38,1 % en el grupo placebo. Respecto a la calidad de vida, se obtuvo una mejora absoluta de 8,8 puntos en la escala Norfolk QoL-DN. La magnitud del efecto del fármaco parece mantenerse en el estudio de extensión, si bien estos últimos datos deben interpretarse con cautela debido a la naturaleza abierta y no controlada de los mismos.

En el ensayo Fx-005, el 58% de los pacientes eran de un mismo centro localizado en Portugal y obtuvieron mejores tasas de respuesta, que los reclutados en el resto. Es probable que refleje la amplia experiencia de ese centro en particular, y también podría haber contribuido a reclutar a un mayor número de pacientes de inicio temprano, como refleja la diferente duración media de la enfermedad al entrar en el ensayo, entre los pacientes de este centro y del resto. También podría haber diferencias en la respuesta sobre la base de los factores genéticos o culturales. Este hecho es una de las limitaciones del estudio.

En pacientes con mutaciones diferentes a V30M, el ensayo Fx1A-201 proporciona datos sobre la estabilización de TRT a las 6 semanas, que se mantiene a los 12 meses, si bien quedan pendientes datos confirmatorios del subestudio del registro THAOS.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos de tafamidis fueron mayoritariamente leves o moderados y estuvieron relacionados con infecciones y trastornos gastrointestinales. Sin embargo, cabe destacar el importante número de reacciones adversas graves en el estudio abierto en pacientes no V30M (38,1%), si bien puede ser debido a que los pacientes incluidos en dicho estudio eran de media 20 años mayores y con más co-morbilidades que los pacientes incluidos en el estudio pivotal.

De acuerdo a la discusión anterior, tafamidis supone una opción de tratamiento en pacientes con polineuropatía sintomática en estadio 1.

Dada la casuística del trasplante hepático en España, se prevé que éste sea rápido en términos generales, pero tafamidis representaría además una opción de tratamiento en pacientes con PAF candidatos a trasplante que presenten una polineuropatía sintomática de estadio 1 en los que se prevea un tiempo de espera de trasplante prolongado.

Por otra parte, en los pacientes que presenten una polineuropatía sintomática en estadio 1, y no sea posible realizar el trasplante hepático (pacientes con disautonomía, alteraciones cardíacas graves, estado nutricional pobre o edad avanzada) tafamidis se presenta también como una alternativa de tratamiento.

Sobre el empleo de tafamidis en fases más avanzadas de la enfermedad, se ha publicado un ensayo prospectivo, no aleatorizado llevado a cabo en el centro de referencia nacional francés con el seguimiento a 1 año de 37 pacientes V30M consecutivos con NIS-LL>10 y puntuación de Karnofsky>60. Setenta y siete por ciento de los pacientes tenía una discapacidad para caminar. Tafamidis no fue capaz de detener la progresión de la enfermedad, tanto con respecto a NIS-LL como a la discapacidad (15). Es de interés exponer que en pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad, se dispone de ensayos que muestran eficacia de diflunisal con mejoras significativas en la neuropatía y la calidad de vida (16).

Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos para el abordaje de esta enfermedad, alguno de ellos ya en fase 3, con medicamentos diferentes a tafamidis, aspecto que podría tenerse en consideración para la incorporación de pacientes a los mismos (16-19).

CONCLUSIÓN

Tafamidis se presenta como alternativa de tratamiento en pacientes con amiloidosis por transtiretina (no en otro tipo de amiloidosis) con polineuropatía en estadio 1. Se deberá considerar el uso de tafamidis fundamentalmente en aquellos casos en los que se prevea un tiempo de espera de trasplante prolongado o bien en los que el trasplante hepático no se considere una opción adecuada mientras el paciente se mantenga en estadio 1.

Los datos de eficacia de tafamidis se han obtenido fundamentalmente en pacientes con la mutación V30M por lo que se recomienda que por el momento, y hasta la llegada de información adicional, la consideración de tafamidis en mutaciones diferentes a ésta sea realizada de manera individual.

El tratamiento con tafamidis, deberá acompañarse de un seguimiento que permita evaluar la respuesta al mismo, y en caso de progresión de la enfermedad, proceder a su suspensión y valorar otras opciones de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinic-pathologic study. *J Neurol Sci.* 2009 Sep 15;284(1-2):149-54.
2. Araki S, et al. Pathology of familial amyloidotic polyneuropathy with TTR met 30 in Kumamoto, Japan. *Neuropathology.* 2000 Sep;20 Suppl:S47-51.
3. Informe europeo público de evaluación (EPAR) disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/hu>

[man/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

4. Jean D. Sipe, Merrill D. Benson, Joel N. Buxbau, Shu-Ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J.M. Saraiva, Per Westermark. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. September–December 2010, Vol. 17, No. 3-4: 101-4.
5. Yukio Ando, Masaaki Nakamura, Shukuro Araki, Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy *Arch Neurol.* 2005;62(7):1057-1062.
6. Munar-Qués M, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid.* 2005 Mar;12(1):54-61.
7. Teresa Bosch Rovira. Investigación molecular aplicada en las familias con polineuropatía amiloidótica familiar (enfermedad de Andrade) del foco balear. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2008. <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4524/tbr1de1.pdf;jsessionid=9CA6FAA8ABC76E3B4910497E02C6BC41.tdx?sequence=1>
8. Buades J, Gallego C, Raya M, et al: TTR Amiloidosi polineuropatía amiloidótica familiar en Mallorca: Casuística Hospital Son Llàtzer. Estudio de 130 casos. Comunicación Congreso SEMI V133. *Rev Clin Esp.* 2013;213 (Espec Congr):988
9. Buades J, Ripoll T, Usón M. et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Feb 26;9(1):29.
10. Stangou, Arie J; Hawkins, Philip N. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology.* October 2004 - Volume 17 - Issue 5 - pp 615-620
11. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2013 Feb;47(2):157-62.
12. Buxbaum J N. Evaluation of tafamidis as first-line therapeutic agent for transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 2012; 2:165–173
13. Ficha Técnica de Vyndaqel disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
14. Plan de investigación pediátrica disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMA-000884-PIP01-10/pip_000465.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
15. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D; French Network for FAP (CORNAMYL). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013 20(12):1539-45.
16. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al J; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 25;310(24):2658-67
17. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):819-29



18. Efficacy and Safety of ISIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01737398 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737398>

19. Ackermann EJ, Guo S, Booten S, Alvarado L, Benson M, Hughes S, Monia BP. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. Amyloid. 2012 Jun;19 Suppl 1:43-4.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

M^a Teresa Bosch Rovira

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Joan Buades Reinés

Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Carlos Casanovas Pons

Neurólogo. Hospital Universitario de Bellvitge.

Programa de Evaluación de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad de Cataluña

Servei de Salut. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.