

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de patisirán (Onpattro®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina

IPT, 10/2020. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2020[†]

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) es una enfermedad rara y progresiva, caracterizada 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 enfermedad se hereda de manera autosómica dominante. Se han descrito varias mutaciones patogénicas en el gen de la TTR, siendo la más prevalente la V50M (previamente V30M). La ATTRh por Val50Met, antiguamente conocida 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 y nefropatía (2).

Distintos genotipos pueden dar lugar a manifestaciones fenotípicas predominantes (como la mutación Val142Ile (antes Val122Ile) y la afectación inicial cardíaca), si bien los pacientes suelen presentar síntomas y signos relativos tanto a las alteraciones neurológicas como cardíacas a lo largo de la enfermedad (3).

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 ATTRh suele comenzar en personas de 30-50 años y su evolución es fatal a los 10 años de inicio de los síntomas, de mediana (4). Es por tanto una afección multisistémica, que tiene un efecto considerable en la independencia, la autonomía y la capacidad de los pacientes para trabajar, participar en la vida familiar y social, y llevar a cabo actividades de la vida diaria.

Tabla 1: Estadíos de la PAF

Estadíos de la PAF basados en Coutinho et al., 1980 (5,6)
<ul style="list-style-type: none">• ESTADIO 0 Ausencia de síntomas• ESTADIO 1: Sin alteración de la deambulación; prácticamente solo neuropatía sensitiva, motora y autonómica en las extremidades inferiores.• ESTADIO 2: Precisa ayuda para caminar, casi siempre con deterioro moderado, que progresa a las extremidades inferiores, superiores y al tronco.• ESTADIO 3. Confinado a silla de ruedas o a la cama; afectación sensitiva, motora y autonómica intensa de todas las extremidades.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

Teniendo en cuenta el carácter hereditario de esta enfermedad, es importante la realización de estudios genéticos a familiares de pacientes afectados (estudio de cosegregación familiar), 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 (4,7) existiendo zonas endémicas con una elevada concentración de casos.

Dentro de España, las Islas Baleares se consideran la principal zona endémica de ATTRh. 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 hab y si consideramos a los pacientes sintomáticos más los pacientes trasplantados de 11 casos/100.000 hab. La incidencia de pacientes sintomáticos en Baleares se estima en 4-6 nuevos pacientes /año (8-11). Una segunda zona endémica en España es Huelva.

Debido a que el hígado es el mayor órgano productor de proteína amiloidogénica, una opción de tratamiento disponible de la ATTRh es el trasplante hepático (12), 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 V50M en estadios tempranos (un 20% la mejoran, aunque la reversibilidad es extremadamente rara) y por tanto aumentar la supervivencia. En general, los pacientes V50M tienen una supervivencia a los 5 años del 85% (13). 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 (14). Entre las limitaciones del trasplante hepático como tratamiento de la ATTRh se incluyen la disponibilidad de injertos, la progresión de la enfermedad a nivel neurológico y cardíaco tras el trasplante y una mortalidad sustancial de aproximadamente el 10% (4).

Como opciones farmacológicas de tratamiento de la ATTRh, tafamidis está indicado para el retraso de la neuropatía periférica en pacientes con polineuropatía sintomática en estadio 1 de la enfermedad (4). 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 (15), si bien diflunisal no dispone de la autorización en ATTRh. Inotersen y patisirán son dos medicamentos de reciente autorización en el momento de elaboración de este informe, y se encuentran indicados en el tratamiento de la ATTRh en pacientes en estadios 1 o 2 de la enfermedad.

PATISIRÁN (ONPATTRO®) (16)

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

La dosis recomendada de patisirán es de 300 microgramos por kg de peso corporal real administrados mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes que pesen ≥ 100 kg, la dosis máxima recomendada es de 30 mg.

Se podrá considerar la perfusión de patisirán en el domicilio de aquellos pacientes que hayan tolerado de forma adecuada al menos 3 perfusiones en la clínica y siempre que se realice por un profesional sanitario.

Patisirán ha sido designado medicamento huérfano.

Farmacología

Patisirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario (siRNA) que aborda específicamente una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de todas las transtiretinas (TTR) mutantes y salvajes. Está formulado en

nanopartículas lipídicas para administrar el siRNA a los hepatocitos, la principal fuente de producción de proteína TTR en la circulación, produciendo la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado, lo que da lugar a una reducción de la proteína TTR en suero.

La TTR es una proteína transportadora para la proteína de unión a retinol 4 (RBP4, por sus siglas en inglés), que es la transportadora principal de la vitamina A (retinol). En consecuencia, se espera que la reducción en la TTR plasmática dé lugar a una reducción en los niveles plasmáticos de retinol a valores por debajo del límite inferior normal.

Eficacia (17)

La eficacia de patisirán se estudió en el ensayo APOLLO (ALN-TTR02-004), fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 225 pacientes con ATTRh con una mutación en el gen de la TTR y polineuropatía sintomática. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir 300 microgramos por kg de Onpatro o placebo mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas durante 18 meses. Todos los pacientes recibieron premedicación con corticoides, paracetamol y bloqueantes de H1 y H2.

En el estudio, 148 pacientes recibieron patisirán y 77 pacientes recibieron placebo. La mediana de la edad de los pacientes en el momento inicial era de 62 años (intervalo, de 24 a 83); el 74 % de los pacientes eran de sexo masculino y el 26 %, de sexo femenino. Había 39 mutaciones diferentes de la TTR; las más frecuentes ($\geq 5\%$) eran V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) y S50R (5 %). Aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaban la mutación V30M y síntomas de inicio temprano (< 50 años). Los pacientes debían presentar un valor en la escala NIS de 5 a 130, así como un valor en la escala de polineuropatía de IIIb o menor y función renal y hepática adecuada. En el momento inicial, el 46 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio 1 (deambulación no alterada; en su mayor parte, neuropatía sensorial leve, motora y autonómica en los miembros inferiores) y el 53 %, enfermedad en estadio 2 (necesidad de ayuda en la ambulación; en su mayor parte, progresión moderada del deterioro a los miembros inferiores, los miembros superiores y el tronco). Aproximadamente la mitad (53 %) de los pacientes había recibido tratamiento previo con tafamidis o diflunisal. El 49 % y el 50 % de los pacientes presentaban la clase I o II de la New York Heart Association (NYHA) respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes (56 %) cumplía los criterios de afectación cardíaca predefinida (definida como grosor del tabique VI inicial ≥ 13 mm sin antecedentes de hipertensión o valvulopatía aórtica). Las características demográficas e iniciales de los pacientes estaban equilibradas en los grupos de tratamiento, con excepción de que la proporción de pacientes que presentaba una mutación no-V30M (62 % frente a 48 %) era mayor en el grupo de patisirán. El 93 % de los pacientes tratados con patisirán y el 62 % de los tratados con placebo llegaron al final de los 18 meses del tratamiento asignado. Se excluyeron pacientes con trasplante hepático previo o programado durante el periodo del ensayo, o con clase NYHA (*New York Heart Association class*) III o IV.

La variable principal de la eficacia fue el cambio desde el valor basal hasta los 18 meses en la puntuación de la escala de afectación neuropática +7 modificada (mNIS+7). Esta variable consiste en una medida compuesta de la polineuropatía motora, sensorial y autonómica que incluye valoraciones de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de conducción nerviosa y presión arterial postural, con puntuaciones situadas entre 0 y 304 puntos en las que una mayor puntuación indica una mayor afectación. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en la mNIS+7 con patisirán con respecto al placebo a los 18 meses (tabla 2), así como en todos los componentes de la mNIS+7. También se observaron cambios a los 9 meses, la primera evaluación

posterior al momento inicial del estudio, donde el tratamiento con patisirán produjo una diferencia de tratamiento de 16,0 puntos, con un cambio medio desde el inicio del estudio de -2,0 puntos en comparación con un aumento de 14,0 puntos con placebo. En un análisis del umbral de mNIS+7 (cambio desde el momento inicial < 0 puntos), el 56,1 % de los pacientes tratados con patisirán experimentaron una mejora en la mNIS+7 frente al 3,9 % de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$).

Los pacientes tratados con patisirán experimentaron beneficios estadísticamente significativos en todas las variables secundarias en comparación con quienes recibieron placebo (tabla 2).

La variable secundaria con mayor relevancia fue el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en la puntuación total del cuestionario Calidad de vida de Norfolk-Neuropatía diabética (QoL-DN). El cuestionario QoL-DN de Norfolk (notificado por el paciente) incluye dominios relativos a la función nerviosa de fibras finas, fibras gruesas y la función autonómica, los síntomas y las actividades de la vida diaria, con puntuaciones totales situadas entre -4 y 136, en las que una mayor puntuación indica una peor calidad de vida. A los 18 meses, se observó un beneficio con patisirán respecto al placebo en todos los dominios de la QoL-DN de Norfolk, y el 51,4 % de los pacientes tratados con patisirán experimentaron una mejoría de la calidad de vida (cambio en la QoL-DN de Norfolk respecto al valor inicial < 0 puntos) en comparación con el 10,4 % de los pacientes tratados con placebo. La mejoría se observó a los 9 meses, la primera evaluación posterior al momento inicial del ensayo. Los pacientes que recibieron patisirán experimentaron beneficios parecidos en relación con el placebo en la puntuación de la mNIS+7 y la QoL-DN de Norfolk en todos los subgrupos, incluidos edad, sexo, raza, región geográfica, puntuación en la NIS, genotipo, uso anterior de tafamidis o diflunisal, estadio de la enfermedad y pacientes con afectación cardíaca predefinida. Los pacientes experimentaron beneficio en todas las mutaciones de TTR y en el intervalo completo de la gravedad de la enfermedad estudiado.

Tabla 2: Resultados de eficacia del ensayo clínico comparado con placebo

Variable ^a	Momento basal, media (DE)		Cambio desde el momento basal a los 18 meses, media de MC (EEM)		(Onpatro - Placebo) Diferencia entre los tratamientos, media de MC (IC 95 %)	Valor de P
	Onpatro N = 148	Placebo N = 77	Onpatro	Placebo		
Primaria						
mNIS+7 ^b	80,9 (41,5)	74,6 (37,0)	-6,0 (1,7)	28,0 (2,6)	-34,0 (-39,9, -28,1)	$p < 0,001$
Secundaria						
QoL-DN de Norfolk ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	$p < 0,001$
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	$p < 0,001$
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	$p < 0,001$
Prueba de marcha de 10 metros (m/s) ^f	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23, 0,39)	$p < 0,001$
IMCm ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	$p < 0,001$
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	$p < 0,001$

DE, desviación estándar; media de MC, media de mínimos cuadrados; EEM, error estándar de la media; IC, intervalo de confianza; NIS-W, NIS-debilidad (fuerza motora); R-ODS, Escala de discapacidad global Rasch (capacidad para realizar las actividades de la vida diaria notificada por el paciente); prueba de marcha de 10 metros (velocidad de la marcha); IMCm, índice de masa corporal modificado (estado nutricional); COMPASS 31, Puntuación compuesta de síntomas neurovegetativos 31 (puntuación de síntomas notificada por el paciente)

^aTodas las variables se analizaron utilizando el método de los modelos mixtos de medidas repetidas (MMRM).

^bUn número inferior indica menos afectación/menos síntomas.

^cUn número superior indica menos discapacidad/menos afectación.

^dIMCm: índice de masa corporal (IMC, kg/m²) multiplicado por la albúmina sérica (g/l); un número superior indica un mejor estado nutricional; el estado nutricional favoreció a Onpatro ya a los 3 meses.

Los resultados en la variable principal, cambio en el mNIS+7 fueron consistentes en todos los análisis de subgrupos analizados. En

el análisis de subgrupos según el estadio de la PAF, la media de la diferencia entre el grupo de patisirán y placebo para la variable principal fue de -29,65 (IC 95% de -37,40 a -21,91) en los pacientes con estadio 1 y de -38,24 (IC 95% de -47,0 a -29,49) en los pacientes con estadio 2.

En los pacientes con afectación cardíaca predefinida, las ecocardiografías evaluadas centralmente revelaron disminuciones en el grosor del tabique VI (diferencia de la media de CM: -0,9 mm [IC 95 %: -1,7, -0,2] y la contractilidad longitudinal (diferencia de la media de CM: -1,37 % [IC 95 %: -2,48, -0,27] con el tratamiento con patisirán en comparación con el placebo. El péptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) se situaba en 727 mg/l y 711 ng/l en el momento inicial (media geométrica) en los pacientes tratados con patisirán y placebo respectivamente. A los 18 meses, el cociente de la media geométrica ajustada respecto al valor inicial fue de 0,89 con patisirán y de 1,97 con placebo (cociente, 0,45; $p < 0,001$), lo que representa una diferencia del 55 % a favor de patisirán.

Estudios de soporte

Los estudios 003 y 006 son dos estudios de extensión abiertos, no controlados. El estudio 003 de 2 años incluyó pacientes que provenían de un estudio fase II (002). El estudio 006, en marcha, incluyó pacientes procedentes tanto del estudio pivotal como del 003. En ambos estudios se evaluaron de forma descriptiva mNIS+7 y en el estudio 006 también se evaluaron los resultados del cuestionario Norfolk QoL-DN.

Seguridad (17)

Doscientos once pacientes con ATTRh han estado expuestos a patisirán, y de ellos, 101 durante un periodo de al menos 2 años, incluyendo la participación en los estudios de extensión no enmascarados que están en marcha en el momento de elaboración de este informe.

El principal efecto adverso son las reacciones infusionales (18,9% en el brazo de patisirán frente a 9,1% en el de placebo. Datos procedentes del estudio pivotal, en el que todos los pacientes recibieron medicación previa para prevenir este efecto adverso), que son dosis dependientes, aunque en su mayoría fueron leves y moderadas. En el 0,3% de los pacientes tratados con patisirán se observaron efectos potencialmente relacionados con la extravasación.

Otros efectos adversos que ocurrieron con una diferencia en la frecuencia de al menos un 3% respecto a placebo en el estudio pivotal fueron: edema periférico (29,7% frente a 22,1%), artralgia (7,4% frente a 0%), espasmos musculares (8,1% frente a 1,3%), disnea (6,8% frente a 0%) o sequedad ocular (4,7% frente a 2,6%).

En el ensayo pivotal hubo 7 muertes (4,7%) en el brazo de patisirán y 6 (7,8%) en el brazo de placebo. Durante los estudios abiertos 003 y 006, hubo 7 muertes más en los pacientes tratados con patisirán. Catorce de las 21 muertes con patisirán fueron en el subgrupo de pacientes con afectación cardíaca al inicio del estudio.

Hubo un pequeño aumento de las transaminasas hepáticas en relación a placebo en el estudio pivotal sin mayor repercusión clínica, aunque se considera un potencial efecto adverso importante. Los efectos hepáticos se evaluarán en un estudio observacional prospectivo, cuyo objetivo es caracterizar la seguridad de patisirán a largo plazo.

Aunque no se detectaron señales de seguridad relacionadas con alteraciones oculares como la disminución de la agudeza visual, durante los estudios también se observaron niveles bajos de vitamina A, por lo que existe una advertencia de evaluación oftalmológica en caso de que se observen signos o síntomas oculares durante el tratamiento con patisirán, así como la recomendación de tomar un suplemento de vitamina A (17).

Debido a que determinadas reacciones adversas (como osteoporosis, insomnio, hiperglucemia y otras) fueron más frecuentes en pacientes premedicados con corticosteroides, se recomienda reducir la dosis de dexametasona intravenosa en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones con patisirán (17).

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 (2). Existen diferentes escalas de estratificación de la enfermedad siendo una de las más utilizadas la indicada en la tabla 1 (5,6). La enfermedad se clasifica en tres estadios según la afectación de la movilidad, y por lo tanto, del grado de dependencia, siendo el estadio 3 el de mayor afectación y mayor nivel de necesidad de cuidados, ya que el paciente se encuentra postrado o en silla de ruedas.

Una opción de tratamiento disponible de la ATTRh es el trasplante hepático (12) pero sólo en un grupo seleccionado de pacientes (en estadios iniciales de la enfermedad, según estado cardíaco, existencia de donante, y estado inmunológico entre otros) (17). El beneficio del trasplante se observa fundamentalmente en la afectación neuropática sensorial y motora, con posibilidad por tanto de aumentar la supervivencia, si bien el trasplante hepático tiene una mortalidad asociada de aproximadamente del 10% (4). A pesar del trasplante hepático, los pacientes pueden seguir progresando a nivel cardíaco, ocular o del sistema nervioso central (18-22). Alrededor de dos tercios de los pacientes con ATTRh no son candidatos al trasplante hepático.

Patisirán aborda específicamente una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de todas las transtiretinas mutantes y naturales, produciendo la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado y dando lugar a una reducción de la proteína TTR en suero. Ha sido estudiado en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 225 pacientes con amiloidosis ATTRh con una mutación en TTR y polineuropatía sintomática. En relación con las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, el 43% presentaba la mutación V30M, con una mayor proporción de pacientes con mutación no-V30M (62 % frente a 48 %) en el grupo de patisirán frente a placebo. El 46 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio 1 y el 53 % había recibido tratamiento previo con tafamidis meglumina o diflunisal. Aproximadamente el 50% presentaban la clase I o II de la NYHA.

La diferencia en el cambio desde el momento inicial hasta los 18 meses en la escala mNIS+7 (variable principal del estudio, relacionada con la polineuropatía motora, sensorial y autonómica) fue de 34 puntos de media, resultado estadísticamente significativo, lo que supone evitar el empeoramiento de la rama control y añadir una ganancia adicional de 6 puntos en la escala. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados. La diferencia en la principal variable secundaria (QoL-DN) fue de 21 puntos, también estadísticamente significativa, como el resto de variables secundarias.

El perfil de seguridad se caracteriza por reacciones infusionales, lo que puede resultar particularmente relevante en contexto de la administración domiciliar, por lo que ésta únicamente debe realizarse en pacientes que hayan tolerado al menos tres infusiones en el ámbito hospitalario y tras una valoración médica y un entrenamiento del paciente y, en cualquier caso, debe realizarse por un profesional sanitario. Todos los pacientes deben recibir medicación previa para reducir el riesgo de reacciones infusionales, siguiendo las indicaciones establecidas en la ficha técnica de patisirán.

También para prevenir posibles alteraciones oculares relacionadas con falta de vitamina A, se recomienda también tomar un suplemento de dicha vitamina (ver recomendaciones de ficha técnica).

Debe tenerse en cuenta que los datos a largo plazo de patisirán, tanto de eficacia como de seguridad, son limitados y que se recogerá más información en el estudio de extensión abierto (006) que incluye a pacientes provenientes del estudio pivotal 004 y del estudio abierto 003 como en el estudio prospectivo observacional en vida real para comparar la incidencia de determinados efectos adversos (como alteraciones hepáticas) de patisirán respecto a un grupo control en pacientes con ATTRh.

El primer medicamento autorizado para el tratamiento de ATTRh fue tafamidis. Tafamidis presenta un mecanismo de acción diferente a patisirán, siendo un estabilizador específico del tetrámero de la transtiretina. Se encuentra indicado en el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (23).

El ensayo pivotal (aleatorizado y doble ciego frente a placebo) de tafamidis incluyó únicamente pacientes con mutación V30M de la TTR confirmada. A diferencia de patisirán, los datos con tafamidis en mutaciones diferentes a V30M son más limitados (proceden de un estudio fase II y de un subestudio de un registro post-autorización). La variable relacionada con la neuropatía periférica no fue la misma que para el estudio de patisirán, estudiándose en este caso la escala NIS-LL, relativa a los miembros inferiores. La significación estadística en los resultados de la escala NIS-LL y en la QoL-DN de tafamidis frente a placebo se obtuvo en un segundo análisis en el que se consideraron sólo aquellos pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento y que no tuvieron desviaciones mayores del protocolo, con diferencias en el número de respondedores según NIS-LL del 22% y de 9 puntos en la escala QoL-DN.

El estudio principal de tafamidis incluyó únicamente pacientes en estadio I de la enfermedad. Además, en fases más avanzadas, 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. El 77% 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 (24).

Las reacciones adversas más frecuentes con tafamidis fueron diarrea, infecciones del tracto urinario, dolor en las extremidades y parte superior del abdomen, mialgia e infecciones vaginales.

Las diferencias mencionadas dificultan en gran medida la comparación entre ambos medicamentos.

Comparando únicamente los pacientes en estadio I y según la NIS-LL, las reducciones fueron de 8,2 puntos para patisirán frente a 2,7 con tafamidis, presentando los pacientes tratados con patisirán peores puntuaciones de esta escala al inicio del estudio (media de 36,8 para patisirán frente a 8,4 con tafamidis) (25). Se observaron resultados similares en comparaciones de diferentes variables secundarias relacionadas con la polineuropatía. Se realizaron también análisis de sensibilidad, entre otros, en pacientes naïve a tratamiento previo, con resultados similares. La información disponible podría apuntar a un mayor beneficio de patisirán frente a tafamidis en las alteraciones neuropáticas, si bien se trata de análisis de sensibilidad procedentes de comparaciones indirectas no ajustadas y la interpretación de estos datos debe realizarse con particular cautela. En relación a la seguridad, patisirán requiere de medicación previa que no sería necesaria para tafamidis y la vía de administración es diferente para ambos fármacos (perfusión intravenosa para patisirán y oral para tafamidis).

Por otra parte, al menos la mitad de los pacientes tratados con patisirán habían recibido previamente tafamidis o diflunisal, por lo que pacientes tratados con estos medicamentos en los que exista evolución de la enfermedad podrían obtener beneficio del tratamiento con patisirán.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos de tafamidis fueron mayoritariamente leves o moderados y estuvieron relacionados con infecciones y trastornos gastrointestinales.

Inotersén también se encuentra autorizado en el tratamiento de polineuropatía en estadio I o estadio 2 en pacientes adultos con ATTRh (26).

La autorización se hizo en base al estudio NEURO-TTR, que fue un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo compuesto por 172 pacientes con estadio I y 2 de la enfermedad y una puntuación en la escala de deterioro por neuropatía (NIS) ≥ 10 y ≤ 130 . Las variables principales de eficacia fueron el cambio del inicio a la semana 66 en la mNIS+7Ionis y en la variable QoL-DN, con mejoras significativas de aproximadamente 20 puntos en la escala de neuropatía y de 8 puntos en la escala QoL-DN frente a placebo.

Patisirán e inotersén presentan un mecanismo de acción similar, provocando la reducción de los niveles séricos de TTR, y las características basales de los pacientes incluidos en los respectivos ensayos pivotaes fueron también similares, salvo principalmente por la inclusión de un 20% más de pacientes en estadio 2 en el estudio con patisirán (54% vs 34% respectivamente). La variable principal de neuropatía no es la misma para ambos estudios, ya que si bien la evaluación de la fuerza o debilidad motora y de los reflejos es similar, la evaluación sensorial, de la conducción nerviosa y de la función autonómica no son exactamente iguales. La variable mNIS+7Ionis empleada con inotersén tiene una puntuación total de 346,3 puntos mientras que la mNIS+7 la puntuación máxima es de 304 puntos.

Los cambios en la variable neuropática fueron de 33 puntos respecto a placebo en el estudio pivotal de patisirán y de 15 puntos respecto a placebo en el estudio pivotal de inotersén. Los cambios en la variable QoL-DN fueron de 21 puntos respecto a placebo en el estudio de patisirán y de 8 puntos respecto a placebo en el estudio de inotersén.

Comparando de manera indirecta y no ajustada ambos fármacos en sus respectivos estadios (estadio I patisirán frente a inotersén y lo mismo para el estadio II), los datos de la variable principal son: en estadio I de -29,65 para patisirán y de -14,20 para inotersén y en estadio II de -38,24 para patisirán -29,12 para inotersén, si bien son datos procedentes de diferentes variables (mNIS+7 y mNIS+7Ionis respectivamente). Los datos relativos a la calidad de vida proceden de una variable secundaria para patisirán y de una co-variable primaria para inotersén. Aparentemente la magnitud del efecto es mayor con patisirán que con inotersén para la neuropatía, si bien con las limitaciones anteriormente expuestas no resulta posible sacar conclusiones de un mayor beneficio de un fármaco sobre el otro.

En relación a la seguridad, destacan para inotersén la trombocitopenia inmunomediada y el riesgo asociado de sangrado y la glomerulonefritis, que deben manejarse según recomendaciones y contraindicaciones de ficha técnica (26). También se recomienda un aporte suplementario de vitamina A.

Tanto el estudio pivotal de tafamidis como el de inotersén y el de patisirán utilizaron como variables principales las relacionadas con la polineuropatía y la calidad de vida, siendo los resultados sobre la cardiomiopatía más limitados.

En relación con la cardiomiopatía, recientemente se han publicado los resultados del estudio ATTR-ACT con tafamidis sobre

la progresión de la cardiopatía (27). Sin embargo, la indicación se limita al retraso de la alteración neurológica (periférica).

Patisirán incluyó un 56% de pacientes que presentaban afectación cardíaca predefinida (definida como grosor del tabique VI inicial ≥ 13 mm sin antecedentes de hipertensión o valvulopatía aórtica). Esta inclusión procede de una enmienda al protocolo y no fue un criterio de estratificación. En el ensayo de patisirán, las electrocardiografías evaluadas centralmente revelaron disminuciones en el grosor del tabique VI (diferencia de la media de CM: -0,9 mm [IC 95 %: -1,7, -0,2] y en la contractilidad longitudinal (diferencia de la media de CM: -1,37 % [IC 95 %: -2,48, -0,27] con el tratamiento con patisirán en comparación con el placebo. El propéptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) se situaba en 727 mg/l y 711 ng/l en el momento inicial (media geométrica) en los pacientes tratados con patisirán y placebo respectivamente. A los 18 meses, el cociente de la media geométrica ajustada respecto al valor inicial fue de 0,89 con patisirán y de 1,97 con placebo (cociente, 0,45; $p < 0,001$), lo que representa una diferencia del 55 % a favor de patisirán. Sin embargo, se trata únicamente de variables exploratorias obtenidas en el 56% del total de la población incluida en el estudio. Además, únicamente se incluyeron pacientes en estadios iniciales de enfermedad cardíaca (clasificación I y II de la NYHA). Se desconoce por tanto el impacto de estos resultados en variables finales de morbimortalidad cardiovascular.

Respecto a inotersén, un 40% de los pacientes presentaban un diagnóstico concomitante de cardiomiopatía por ATTRh (CM-ECHO set), con resultados no concluyentes en cuanto a significación estadística de los parámetros cardíacos, aunque los resultados se evaluaron a corto plazo (35 y 62 semanas). Al igual que en patisirán, únicamente se incluyeron pacientes en estadios iniciales de enfermedad cardíaca (clasificación I y II de la NYHA). Se desconoce también por tanto el impacto de estos resultados en variables finales, por lo que por el momento no se considera que se haya demostrado que inotersén sea eficaz en el tratamiento de las manifestaciones de miocardiopatía asociadas a ATTRh.

Existen diferencias en la administración de inotersén y patisirán. Inotersén se administra en inyección subcutánea una vez por semana, y no requiere premedicación, aunque requiere la realización de analíticas al menos cada dos semanas para monitorizar las plaquetas. Por su parte, patisirán se administra por perfusión intravenosa cada 3 semanas, y se debe premedicar a los pacientes con corticoides, paracetamol, y antagonistas H1 y H2. Si bien patisirán se puede administrar en el domicilio de aquellos pacientes que hayan tolerado adecuadamente 3 perfusiones, esta debe realizarse por un profesional sanitario, lo que puede ser complicado para algunos pacientes en la práctica real. Tafamidis se administra vía oral.

La necesidad de continuidad del tratamiento en práctica clínica se fundamenta en criterios clínicos, en el cambio de estadio de la polineuropatía, en la puntuación del NIS y en los resultados de la electroneurografía.

CONCLUSIÓN

Patisirán ha sido autorizado para el tratamiento de la ATTRh en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 de la PAF. En un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo ha demostrado descenso significativo de 34 puntos de media respecto a placebo en la escala de afectación neuropática mNIS+7 (variable principal) y de 21 puntos en la escala de calidad de vida QoL-DN a los 18 meses respecto al inicio del estudio. Se administra mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

El perfil de seguridad se caracteriza por reacciones infusionales, lo que requiere de medicación previa. También se requiere

administración de vitamina A porque reduce las concentraciones plasmáticas de vitamina A y para tratar de evitar alteraciones oculares.

No se dispone de datos de patisirán en pacientes que hayan recibido un trasplante hepático ni en pacientes con NHYA clase III o IV.

Tanto el perfil de eficacia como de seguridad a largo plazo son por el momento limitados. Los efectos sobre la cardiomiopatía no se encuentran del todo caracterizados.

No se dispone de estudios comparativos directos con tafamidis o inotersén. Tanto en pacientes con ATTRh con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2, comparaciones indirectas no ajustadas parecen apuntar a un mayor efecto de patisirán sobre inotersén para la neuropatía, si bien debido a la dificultad de realizar dichas comparaciones por las diferencias en la definición y puntuación de las variables utilizadas en los estudios pivotaes, patisirán e inotersén se consideran opciones terapéuticas con diferente perfil de efectos adversos (caracterizados por la trombocitopenia y riesgo de sangrado y glomerulonefritis para inotersén y por reacciones infusionales y alteraciones oculares para patisirán) y diferente vía y pauta de administración (inyecciones subcutáneas semanales frente a perfusión intravenosa cada tres semanas respectivamente).

En el caso de estadio 1 de la enfermedad, adicionalmente se dispone de tafamidis. Patisirán presenta eficacia en polineuropatía autónoma y los datos disponibles de patisirán frente a este medicamento en polineuropatía periférica parecen apuntar a una mayor eficacia de patisirán respecto a tafamidis, si bien esta comparación procede de análisis de sensibilidad de comparaciones indirectas no ajustadas y por tanto su validez es limitada. Debe tenerse en cuenta que este fármaco requiere de medicación previa y su administración es por perfusión intravenosa. Un aspecto relevante a la hora de seleccionar el tratamiento es que los fármacos que actúan a nivel del ARNm han demostrado eficacia en pacientes previamente tratados con tafamidis o diflunisal, por lo que su uso como primera línea condiciona la posibilidad de emplear tratamientos posteriores en caso de progresión. No se dispone de comparaciones indirectas que permitan anticipar una posible mayor eficacia de inotersén respecto a tafamidis en este grupo de pacientes, por lo que, en este escenario, el perfil de seguridad y la vía de administración cobran una mayor importancia a la hora de seleccionar el tratamiento.

La continuidad de tratamiento deberá valorarse en caso de progresión de la enfermedad, definida como el cumplimiento de al menos dos de los siguientes criterios:

- empeoramiento clínico.
- cambio de estadio PAF de I a II o de II a III.
- electroneurografía: caída de al menos un 50% en la amplitud CMAP y/o SNAP en un periodo de 12 meses.
- progresión del NIS \geq a 10 puntos, confirmado en dos evaluaciones separadas en el tiempo, en un periodo de 6 meses.

En el momento de elaboración de este informe, ninguno de los fármacos disponibles se encuentra autorizado para el estadio 3.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Onpattro® (patisiran) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2. El GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento.

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. Doi:10.1016/j.jns.2009.05.001. Epub 2009 Mayo 24
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. Swiecicki PL et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. 2015;22(2):123-31. doi: 10.3109/13506129.2015.1019610. Epub 2015 May 27.
4. Informe europeo público de evaluación (EPAR) de Vyndaqel disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
5. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. In: *Amyloid and amyloidosis.* Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editor. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases; pp. 88–98.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 8: 31-48, 2013
7. Yukio Ando, Masaaki Nakamura, Shukuro Araki, Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy *Arch Neurol.* 2005;62(7):1057-1062. doi:10.1001/archneur.62.7.1057
8. 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. Review. PubMed PMID: 16076612
9. Teresa Bosch Rovira. Investigación molecular aplicada en las familias con polineuropatía amiloídica 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.tdx2?sequence=1>
10. Buades J, Gallego C, Raya M, et al: TTR Amiloidosi polineuropatía amiloídica familiar en Mallorca: Casuística Hospital Son Llätzer. Estudio de 130 casos. Comunicación Congreso SEMI V133. *Rev Clin Esp.* 2013;213 (Espec Congr):988
11. Buades J, Ripoll T, Usón M et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llätzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Feb 26;9(1):29. doi: 10.1186/1750-1172-9-29. PubMed PMID: 24572009
12. Stangou, Arie J; Hawkins, Philip N. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy *Neurology.* October 2004 - Volume 17 - Issue 5 - pp 615-620
13. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve.* 2013 Feb;47(2):157-62. doi: 10.1002/mus.23521. Epub 2012 Nov 21. Review. PubMed PMID: 23169427.
14. 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
15. 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
16. Ficha Técnica de Onpattro disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf
17. EPAR de Onpattro disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report.pdf>
18. Buxbaum JN, Brannagan T 3rd, Buades-Reinés J, Cisneros E, Conceicao I, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid.* 2019;1-5. doi: 10.1080/13506129.2018.1554563.
19. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, Dias D, Pessegueiro H, Correia M, Coelho T. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015. 86(2):159-67.
20. Wange N, Anan I, Ericzon BG, Pennert J, Pilebro B, Suhr OB, Wixner J. Atrial Fibrillation and Central Nervous Complications in Liver Transplanted Hereditary Transthyretin Amyloidosis Patients. *Transplantation.* 2018;102:e59–e66.
21. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant.* 2007;7:2597–2604.
22. Hörnsten R, Wiklund U, Olofsson BO, Jensen SM, Suhr OB. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation.* 2004;78:112–116.
23. Ficha Técnica de Vyndaqel disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_es.pdf
24. 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. PubMed PMID: 23834402
25. Mantenimiento de la designación de medicamento huérfano disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/onpattro-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
26. Ficha Técnica de Tegsedi disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf
27. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Wad-dington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007–1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Juan Buades Reinés, MD, PhD

Especialista en Medicina Interna.

Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares.

Palma de Mallorca.

María Eugenia Cisneros Barroso, PhD

Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares.

Palma de Mallorca.

Juan González Moreno, MD

Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer. Palma de

Mallorca.

Inés Losada López, MD, PhD

Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer. Palma de

Mallorca.

Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut

Servei de Salut de les Illes Balears. Conselleria de Salut.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.