

Inotersén y patisirán en amiloidosis hereditaria por transtiretina

▼Tegsedi®
(Akcea Therapeutics)

▼Onpattro®
(Alnylam Netherlands)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Inotersén es un oligonucleótido antisentido diseñado para su unión selectiva a la región no traducida en 3' del ARNm de la transtiretina (TTR) humana, tanto de tipo mutante como normal o salvaje, y provoca su degradación a través de la escisión mediada por la RNasa H1. Por su parte, **patisirán** es el primer ARN de interferencia autorizado en Europa: un ARN bicatenario pequeño formulado en nanopartículas lipídicas que se une específicamente a una secuencia conservada en la región 3'-UTR del ARNm de la TTR, también tanto en su forma mutante como salvaje, y a través de la interferencia de ARN y con mediación de la endonucleasa argonauta-2, produce la degradación catalítica de dicho ARNm. En consecuencia, ambos fármacos inhiben la síntesis hepática y la secreción a sangre de la proteína TTR, reduciendo de forma sustancial sus niveles séricos circulantes, lo que se traduce en una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía. Designados por la EMA como **medicamentos huérfanos**, ambos han sido autorizados para el tratamiento de la polineuropatía en estadios 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar (o hereditaria) por transtiretina (ATTRh). Inotersén se administra por vía subcutánea una vez por semana y patisirán por vía intravenosa una vez cada 3 semanas.

La eficacia y seguridad clínicas de inotersén han sido contrastadas en un ensayo aleatorizado de fase 2/3 (N= 173), doble ciego y controlado por placebo. El tratamiento durante 15 meses demostró una eficacia en la estabilización de los síntomas neurológicos periféricos significativamente superior a placebo (diferencia de 15 puntos en la escala mNIS+7) y en la calidad de vida de los pacientes (diferencia de 9 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN). De forma similar, la superioridad de patisirán frente a placebo para frenar la lesión nerviosa progresiva fue demostrada en un ensayo pivotal de fase 3 (N= 225), también doble ciego y aleatorizado. Tras 18 meses, el fármaco redujo una media de 6 puntos la puntuación de mNIS+7 (diferencia de 34 puntos respecto a placebo), indicando una ligera mejoría de los pacientes, significativa desde el 9º mes de tratamiento; también indujo una modesta mejora de

Fernández Moriano C. Inotersén (Tegsedi®) y patisirán (Onpattro®) en amiloidosis hereditaria por transtiretina. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(434): 648-661

su calidad de vida (diferencia de 21 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN a favor de patisirán). Adicionalmente, las variables secundarias respaldaron el beneficio aportado por los dos fármacos sobre la fuerza motora, el estado nutricional o la velocidad de la marcha; una eficacia que se mostraba consistente entre subgrupos de pacientes e independiente de factores como el tipo de mutación, gravedad del paciente, tratamiento previo o presencia de cardiopatía.

El perfil toxicológico a corto-medio plazo de ambos fármacos, más benigno para patisirán, es clínicamente manejable, siendo la mayoría de eventos adversos leves-moderados y autolimitados. Las reacciones adversas más frecuentes con inotersén son reacciones en el lugar de inyección (51%) –sobre todo, eritema, dolor y prurito–, náuseas (31%), anemia (28%) o cefalea (23%), si bien sobresale, por su gravedad, el riesgo de trombocitopenia (13%, grave en el 7%) y de glomerulonefritis (3%), así como una inmunogenicidad no desdeñable. Los eventos adversos más comunes con el mejor tolerado patisirán son: edema periférico (30%) y reacciones relacionadas con la perfusión (19%), como dolor de espalda, rubefacción, dolor abdominal o náuseas. Los estudios de extensión ahora en marcha aportarán más datos a largo plazo.

En definitiva, son dos nuevos tratamientos etiológicos que inauguran una vía terapéutica en el tratamiento de la ATTRh y aportan un beneficio clínicamente relevante en el manejo de la polineuropatía: aunque se exceptúan los pacientes más graves (estadio 3), amplían las posibilidades terapéuticas de tafamidis (pacientes en estadio 1 exclusivamente) y serán opciones de tratamiento útiles, especialmente si se considera que hasta dos tercios de los pacientes no son susceptibles de trasplante hepático. No se dispone aún de comparaciones directas o indirectas entre las distintas opciones de tratamiento ni se puede concluir acerca de la superioridad de una sobre otra, pero los resultados divulgados podrían sugerir que inotersén y patisirán son más eficaces que tafamidis. Patisirán parece aportar un mayor beneficio clínico y una mayor innovación terapéutica.

Aspectos fisiopatológicos

La **amiloidosis transtiretina (ATTR)** es un trastorno sistémico, progresivamente degenerativo e irreversible, caracterizado por la **deposición extracelular de fibrillas amiloides compuestas de monómeros anómalos de transtiretina (TTR)**.

La TTR, también conocida como prealbúmina, es una proteína que se sintetiza predominantemente en el hígado (> 95%, pero también una parte en el plexo coroideo y la retina) y en su forma fisiológica se dispone en forma de agregados solubles de cuatro moléculas (tetrámeros); desempeña un papel vital en el plasma humano y líquido cefalorraquídeo, actuando como un portador secundario de la tiroxina (T4), el único portador de la vitamina A mediante la proteína de unión a retinol (RBP) en plasma y el principal transportista de la T4 en el LCR. La TTR es una de las aproximadamente 30 proteínas amiloidogénicas humanas relacionadas con enfermedades causadas por fibrillas de amiloide.

Se considera que la disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso determinante de la patogenicidad de la amiloidosis transtiretina, cuya manifestación clínica más común es la **polineuropatía amiloidótica** por TTR, también conocida como *polineuropatía amiloidótica familiar por TTR (PAF-TTR)*¹. Los monómeros inadecuadamente plegados son susceptibles de experimentar un proceso de desnaturalización, facilitando posteriormente la formación de estructuras de tipo amiloide, mediante el ensamblaje de dichos monómeros, lo cual da lugar a pequeños agregados u oligómeros solubles, responsables directos de la formación de filamentos y fibrillas de amiloide. Estas estructuras fibrilares, muy estables, se depositan en diver-

sos órganos y tejidos (en particular, en sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal, riñón y corazón), causando muerte celular y disfunción progresiva. La presentación fenotípica de la enfermedad depende fundamentalmente del patrón de órganos afectados: la mayoría de pacientes muestra cierto grado de signos y síntomas de patología en distintos sistemas; se trata, por tanto, de una misma enfermedad con distintos subtipos, siendo las más frecuentes la neuropatía y la cardiomiopatía.

La amiloidosis transtiretina es la forma más común de amiloidosis familiar y es **causada por mutaciones en el gen codificante para la TTR**, que resultan en la desestabilización de la proteína. Esta forma de amiloidosis también incluye a la amiloidosis sistémica senil, una forma de amiloidosis relacionada con la edad y de carácter adquirido, que afecta principalmente a los hombres después de la edad de 60 años (Ando *et al.*, 2013).

La **amiloidosis hereditaria** (o familiar) **por TTR** tiene una **herencia autosómica dominante** con un grado de penetración variable. Los portadores de la mutación (la mayoría heterocigotos) tienen una variante anómala de la proteína circulante desde la vida fetal, pero sin que se produzca la deposición de amiloide ni se manifieste la enfermedad sintomática generalmente hasta la edad adulta, cuyo desarrollo posiblemente está relacionado con factores ligados con la bioquímica normal del propio envejecimiento. Algunos datos sugieren que las mujeres afectadas tienen una mayor capacidad para transmitir la enfermedad a su descendencia que los hombres afectados. En cualquier caso, ciertos portadores del gen pueden vivir hasta una edad avan-

zada sin síntomas de la enfermedad, pero al mismo tiempo algunos niños pueden presentar signos clínicos.

En 1942 se registró en Portugal un amplio grupo de pacientes con la mutación más característica de la enfermedad: la Val30Met. Durante las siguientes dos décadas fueron descubiertos otros importantes colectivos en Japón y Suecia. Hasta la fecha, se han descrito aproximadamente 120 diferentes mutaciones simples, dobles o por delección del gen codificante para TTR (18q12.1), la mayoría amiloidogénicas y, de hecho, menos de diez se consideran no patógenas. Algunas mutaciones inducen miocardiopatía como rasgo patológico predominante (Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met), mientras que otras están asociadas principalmente con la neuropatía, particularmente la Val30Met, pero ambas manifestaciones pueden estar presentes en diferentes proporciones en los pacientes. Otros signos menos comunes incluyen opacidad vítrea, enfermedad renal y afectación meníngea. El cuadro clínico de un paciente puede deteriorarse con el tiempo a medida que el amiloide se sigue depositando en los diversos tejidos e incluso puede observarse variabilidad dentro de la misma familia.

La prevalencia a nivel mundial de amiloidosis hereditaria por TTR con polineuropatía se estima en aproximadamente 10.000 pacientes (Coelho *et al.*, 2008), mientras que en la Unión Europea se calcula que la población actual de pacientes es de 2.700 a 3.500 casos (prevalencia de 0,52 casos por 100.000 habitantes). Si se habla de amiloidosis hereditaria por TTR en general, algunos estudios apuntan a que la prevalencia estimada en Europa es de 0,1 pacientes por cada 10.000 ha-

¹ La clasificación estándar de la patología fue actualizada en 2016 (Sipe *et al.*, 2016), siendo preferible nombrarla como "amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía" en lugar de "polineuropatía amiloidótica familiar", y también "amiloidosis hereditaria por transtiretina con cardiomiopatía" en lugar de "cardiomiopatía amiloidótica familiar".

bitantes, lo que totalizaría entre 5.000 y 6.000 casos, la mayoría de ellos en Portugal, Francia, Italia y Reino Unido. En todo caso, parece evidente que estamos ante una **enfermedad rara** con predominancia en varones sobre mujeres (ratio 3:1).

En Europa, se cree que las mutaciones del gen TTR acontecen en menos de 1 de cada 100.000 personas (incidencia estimada de 0,03 casos por cada 100.000 habitantes y por año), pero en áreas endémicas del norte de Suecia la prevalencia de la mutación Val30Met llega a ser del 4%, aunque las manifestaciones clínicas son relativamente infrecuentes (11% en portadores de 50 años); en cambio, en Portugal, la presentación clínica es alta (80% en los portadores de 50 años). Aunque también es endémica en algunas zonas de Japón, la prevalencia general de la enfermedad se estima que es menor que en Europa, siendo aproximadamente de un caso por cada millón personas (Coelho et al., 2016). En contraste, la incidencia de la amiloidosis hereditaria por TTR en los Estados Unidos se estima en 1:100.000.

Como se ha sugerido, la mutación Val30Met es la más comúnmente detectada en la amiloidosis hereditaria por TTR en el mundo (representa más de la mitad de todos los casos) y la única que se encuentra en grandes grupos de pacientes, con especial relevancia en Portugal, Suecia, Japón, Brasil y, dentro de España, en Islas Baleares². El mayor grupo de personas con Val30Met se puede encontrar en el norte de Portugal, donde se estima que la incidencia es de 1:538. Las mutaciones Leu111Met y Val122Ile (relacionadas con cardiomiopatía) se encuentran principalmente en las poblaciones danesas y afroamericanas, respectivamente.

La edad de inicio de los síntomas relacionados con la enfermedad **varía ampliamente** entre las diferentes pobla-

ciones, desde la segunda a la novena década de la vida, siendo mayoritaria la aparición en la séptima década. Las poblaciones portuguesas y japonesas de pacientes con amiloidosis hereditaria por TTR tradicionalmente tienen un debut clínico temprano (33 años de edad, de promedio), mientras que los pacientes suecos se caracterizan por una media de edad de inicio más tardía (56 años); incluso en las poblaciones de inicio temprano, algunos subgrupos de pacientes tienen un debut clínico más tardío. En general, la velocidad de progresión de la enfermedad suele ser más rápida en aquellos casos de aparición más temprana, que tendrán una menor supervivencia. La duración media del periodo comprendido entre la aparición de la enfermedad hasta la muerte puede variar dependiendo de la zona endémica, el genotipo, los síntomas (la presencia de una cardiomiopatía significativa se asocia con un peor pronóstico) y otros factores. Algunos autores hablan de que puede estar en torno a los 10,8 años, si bien otros trabajos apuntan a una mediana de supervivencia de 4,7 años o 5,5 años (Swiecky et al., 2015) en pacientes con cardiomiopatía.

Se trata de una enfermedad con múltiples y muy diversos perfiles clínicos, pudiendo presentarse neuropatía periférica (sensitiva y motora), neuropatía autonómica, alteraciones gastrointestinales, cardiomiopatía, nefropatía u opacidad ocular. Una mayoría de los casos se clasifican como **polineuropáticos**. Los síntomas de la neuropatía sensorial y motora de las extremidades pueden presentarse en un plazo corto o incluso al mismo tiempo, mientras que la neuropatía autonómica puede ser relativamente leve. No obstante, hay que subrayar que el cuadro clínico de los portadores de Val30Met difiere considerablemente entre los pacientes procedentes de focos endémicos y aquellos con orígenes no endémicos. En los primeros, la enfermedad suele

debutar antes de los 40 años de edad, con **alteraciones sensorio-motoras progresivas** y neuropatía autonómica, causando finalmente caquexia y la muerte en torno a 10 años después de su inicio. Por su parte, los pacientes de origen no endémico tienen generalmente inicio a una edad tardía (> 60 años), con predominio del sexo masculino y una presentación de la enfermedad aparentemente esporádica.

La amiloidosis hereditaria (o familiar) por TTR induce una **neuropatía periférica** de carácter progresivo. En una primera etapa, dado que el amiloide típicamente afecta primero pequeñas fibras nerviosas, se reduce la sensibilidad dolorosa y la térmica, particularmente en los pies. Por el contrario, la sensibilidad a la luz y la propiocepción pueden estar relativamente preservadas; la fuerza muscular y los reflejos tendinosos son también normales. Conforme pasan algunos meses, la **pérdida sensorial** se extiende por encima del tobillo en ambos lados, y más adelante, el déficit neurológico progresa implacablemente, con la extensión de la pérdida de la sensibilidad hacia las zonas proximales de las extremidades inferiores. El **déficit motor** por atrofia muscular aparece en los miembros inferiores distales, haciendo que el caminar se vuelva cada vez más difícil, debido a la pérdida del equilibrio, dando a la marcha una forma característica (*marcha equina*). El dolor neuropático es a menudo de tipo punzante (como una quemadura), siendo peor en la noche y se asocia con alodinia (sensación dolorosa exagerada en respuesta pequeños estímulos). Con el transcurrir del tiempo, el déficit sensorial se extiende a los muslos y miembros superiores, en particular antebrazos y dedos. Los déficits motores también siguen una progresión dependiente de la duración, y caminar sin ayuda se vuelve cada vez más difícil: los pacientes normalmente terminan en silla de ruedas. La pér-

2 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.

dida de la sensación de dolor con la preservación de la fuerza conduce a traumas no dolorosos y al desarrollo de úlceras plantares y osteoartropatía en los pies (articulaciones de Charcot). El síndrome del túnel carpiano es una manifestación temprana, aunque no específica.

La alteración del sistema nervioso autónomo –**neuropatía autonómica**– que se produce en muchos pacientes incluye anhidrosis, impotencia sexual, trastornos de la motilidad gastrointestinal (el más común es la diarrea, que se alterna con estreñimiento, náuseas y vómitos), hipotensión ortostática y vejiga neurogénica. La enfermedad cardíaca³ se produce en aproximadamente el 50% de los pacientes (hasta en el 80% en algunos grupos), y la anemia debida a los bajos niveles de eritropoyetina también se observa con relativa frecuencia. La afectación ocular, manifestada como opacidad del vítreo, ojo seco, glaucoma y trastornos de la pupila, es común, mientras que el deterioro renal es infrecuente. Otros síntomas incluyen: ronquera, disminución de la temperatura de la piel, disestesia, debilidad muscular y atrofia, anestesia disociada, pérdida de peso, arritmias, edemas y sensación de quemazón.

Por otro lado, existe una forma **leptomeningea** relativamente rara –pero grave– de la enfermedad, inducida por varias mutaciones puntuales en el gen TTR, incluyendo la Val30Met. La angiopatía amiloide cerebral y la amiloidosis ocular son las características clínicas comunes de este tipo de amiloidosis, incluyendo entre sus manifestaciones neurológicas más típicas el infarto cerebral y hemorragia, hidrocefalia, ataxia, parálisis espástica, convulsiones y demencia. Finalmente, asociados a la neuropatía autonómica, se describen desde las fases iniciales los **síntomas**

gastrointestinales: náuseas, saciedad precoz, vómitos recurrentes, diarrea acuosa, estreñimiento intenso y/o diarrea y estreñimiento alternados; como resultado de ello, es fácil observar una progresiva **pérdida de peso** a lo largo del curso de la enfermedad.

En vista de lo anterior, se entiende que la severidad de la patología provoca un elevado impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores; estos últimos presentan niveles moderados-altos de fatiga e invierten una parte importante de su tiempo en el cuidado de los pacientes. Así, la amiloidosis hereditaria por TTR se asocia con una reducción sustancial de la tasa de empleo y productividad, así como con un alto impacto socio-psicológico en pacientes y cuidadores.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas actuales para los pacientes con amiloidosis hereditaria (o familiar) por TTR son escasas y claramente limitadas. Para aquellos pacientes con diagnóstico confirmado por clínica, pruebas genéticas y biopsia (confirmación de los depósitos de amiloide en la grasa abdominal, glándulas salivares o en el recto), y enfermedad leve o moderada –aquellos que inician su enfermedad antes de los 50 años y tienen historia corta de manifestaciones–, el **trasplante de hígado** es el tratamiento estándar actual. El trasplante debe eliminar casi por completo la producción de la variante anómala de la proteína (que será el efecto farmacológico crucial en el beneficio clínico) y detener así la progresión de la enfermedad, dado que es el mayor órgano productor de TTR; no obstante, la TTR normal se seguirá produciendo por el órgano implantado y puede depositarse en los depósitos

de amiloide pre-existentes en los tejidos, con progresión de la enfermedad.

Por los requerimientos previos, casi dos tercios de los pacientes no son candidatos a trasplante. Entre quienes se realiza, el trasplante 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 Val30Met; un 20% mejoran, aunque la reversibilidad es extremadamente rara. El trasplante se relaciona con una mejora de la supervivencia de los pacientes, siendo la supervivencia a los 10 años del 71%, aunque la mortalidad durante el primer año postrasplante es del 10%. Sin embargo, esta opción no impide eficazmente la cardiomiopatía en muchos casos, ni tampoco mejora los síntomas oculares o del sistema nervioso central, requiere la administración crónica de inmunosupresores, y no se recomienda para los pacientes con la fase final de la amiloidosis por TTR o con la forma leptomeningea. Además, incluso entre un 15-20% de los pacientes empeoran tras el trasplante.

Para todos los pacientes, los **tratamientos sintomáticos** son esenciales para ayudar a controlar los síntomas asociados a las neuropatías sensitivo-motoras y autonómicas y las complicaciones viscerales pues, tal como se ha dicho, la muerte sobreviene al cabo de unos pocos años después de la aparición de los primeros síntomas y puede ocurrir repentinamente o derivada de infecciones, malnutrición o caquexia, aunque posiblemente también de fallo renal o patología cardíaca (Coelho et al., 2008). En general, el tratamiento de soporte estándar requiere un abordaje multidisciplinar que involucra a neurología, gastroenterología y cardiología, debiendo instaurarse fundamentalmente tratamien-

3 En pacientes con ATTR hereditaria, el amiloide puede infiltrarse en cualquiera de las estructuras cardiovasculares, incluyendo: a) el sistema de conducción, que se ve comúnmente afectado, dando lugar a un bloqueo de rama y, en ocasiones, auriculoventricular y sinoauricular; b) el miocardio auricular y ventricular, cuya infiltración aumenta progresivamente el espesor de las paredes ventriculares derecha e izquierda y el tabique interventricular; c) el tejido valvular; y d) las grandes arterias y las coronarias. La amiloidosis cardíaca se considera generalmente como una cardiomiopatía con un fenotipo hipertrófico y de fisiopatología restrictiva, aunque el patrón de llenado restrictivo solo se suele ver en las etapas avanzadas de la enfermedad.

tos paliativos para el dolor, náuseas, vómitos y diarrea, si bien su eficacia será limitada por la progresión de la enfermedad.

La elucidación de la estructura del tetrámero y los mecanismos que contribuyen al plegamiento de la transtiretina y a la formación de las fibrillas proteicas ha permitido identificar el proceso de estabilización del tetrámero original como un elemento limitante de la velocidad de formación de las fibrillas amiloides. En este sentido, se desarrollaron cálculos mecano-cuánticos que permitieron definir series de posibles candidatos para estabilizar dicha estructura, que pudieran ser utilizados durante las etapas tempranas de la enfermedad para evitar la necesidad de trasplante de hígado o, al menos, retrasarla.

Por ejemplo, **tafamidis** (Vyndaqel®) es un agente modificador de la enfermedad que estabiliza cinéticamente a la transtiretina, uniéndose al sitio de unión de la tiroxina y limitando la disociación del tetrámero en monómeros, un paso crítico en la generación de fibrillas: al ser capaz de prevenir la disociación de los tetrámeros naturales o mutados de transtiretina en sus monómeros, impide la formación de las fibrillas amiloides causantes de la amiloidosis. Autorizado en 2011 por la EMA en circunstancias especiales, está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 (progresión leve, los pacientes no requieren ayuda para caminar) para retrasar la alteración neurológica periférica, ya que en su ensayo pivotal mostró mejoría o estabilización significativa de los síntomas neurológicos en el 45% de pacientes vs. 30% con placebo; asimismo, el tratamiento con tafamidis aporta un beneficio sobre la calidad de vida de los pacientes y su estatus nutricional. No obstante, además de la modestia en esos resultados, tafamidis no parece aportar una mejoría significativa en biomarcadores cardiacos en pacientes con cardiopatía infiltrativa (derivada de la amiloidosis por transtiretina), y el seguimiento a

largo plazo de los pacientes que continuaron el tratamiento demuestra que la neuropatía progresa con el tiempo. Su perfil toxicológico no parece ser especialmente preocupante, a pesar de que se aprecia un incremento de las infecciones de tracto urogenital y de diarrea, manejables con tratamientos convencionales (Cuéllar, 2014).

Asimismo, el **diflunisal**, un antiguo AINE ampliamente conocido, actúa similar a tafamidis: estabiliza *in vitro* los tetrámeros de TTR impidiendo su desagregación, la liberación de monómeros y la formación de fibrillas de amiloide por monómeros TTR mal plegados. Aunque sin efecto sobre las manifestaciones cardíacas, ha demostrado capacidad para reducir la progresión de la neuropatía en comparación con placebo, tanto en pacientes con estados iniciales como más avanzados, con mutaciones Val30Met y otras diferentes, si bien no ha sido autorizado en ningún país y se hace de él un uso *off label*. La combinación de doxiciclina y ácido tauroursodeoxicolico también altera la formación de fibrillas de amiloide y puede reducir la deposición de TTR no fibrilar.

En todo caso, la amiloidosis hereditaria (o familiar) por TTR sigue siendo una enfermedad rara frente a la cual se necesitan tratamientos –especialmente para pacientes en estadios avanzados– que, aunque no sean curativos (opción que, en principio, solo podría llegar con la terapia génica), mejoren los resultados clínicos, el pronóstico y la esperanza de vida. Otras líneas de investigación interesantes que ahora dan sus frutos, como comentaremos a continuación, han sido el empleo de moléculas o nucleótidos antisentido y ARN de interferencia diseñados para suprimir la expresión de la proteína TTR y prevenir la formación de amiloides.

Conviene recordar, por último, que en la clasificación y en los ensayos clínicos de opciones terapéuticas frente a esta enfermedad se valoran varios estadios de la polineuropatía en relación con la movilidad:

- Estadio 1: enfermedad limitada a las extremidades inferiores, el paciente camina sin ayuda, y presenta una ligera debilidad de los extensores de los dedos gordos del pie (tiene la mayor esperanza de vida, en todo caso limitada).
- Estadio 2: los signos motores progresan por las extremidades inferiores, con amiotrofias distales, y los músculos de las manos empiezan a ser inútiles y débiles; el paciente empieza a tener discapacidades, pero todavía puede moverse, aunque con ayuda (la esperanza de vida se ha descrito en torno a 5±4 años).
- Estadio 3: el paciente es completamente dependiente y está postrado en la cama o en silla de ruedas; debilidad generalizada y arreflexia (la menor esperanza de vida, en torno a 2±3 años).

Adicionalmente, la gravedad de la enfermedad se puede evaluar utilizando la puntuación de discapacidad de polineuropatía (**PND** por sus siglas en inglés, *Polyneuropathy Disability Score*), que es una escala de valoración en 5 grados: 0- normal, 1- trastornos sensoriales en las extremidades con capacidad para caminar preservada, 2- dificultad para caminar pero sin necesidad de un apoyo, 3a- requiere un apoyo (palo, bastón) para caminar, 3b- requiere dos apoyos para caminar, y 4- en silla de ruedas o en cama. También es común el empleo del índice de deterioro neurológico (**NIS**, *Neurological Impairment Score*); por ejemplo, en pacientes en que la polineuropatía se diagnostica cuando ya tiene al menos en severidad moderada, la progresión es relativamente rápida y, en tratamiento con placebo, suele incrementarse 10-14 puntos de deterioro neurológico por año (lo cual contrasta, por ejemplo, con la polineuropatía diabética, en que la progresión de la puntuación de NIS suele ser menor de 1 punto/año).

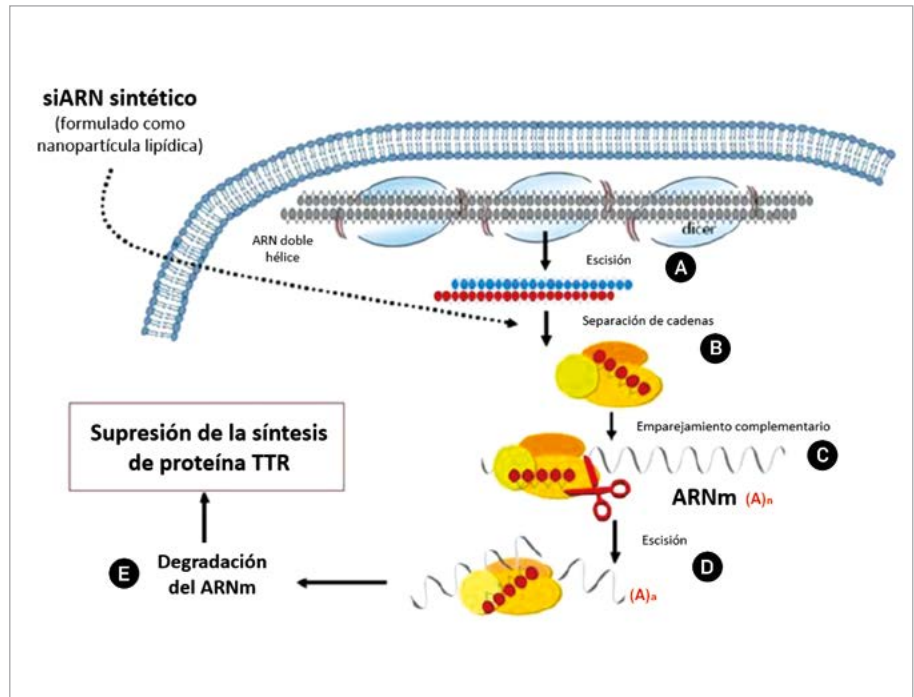
Acción y mecanismo

Inotersén es un **oligonucleótido antisentido** que inhibe la producción de transtiretina (TTR) humana mediante su unión selectiva (con una especificidad del 100%) a la región 3' no traducida (3'-UTR, por sus siglas en inglés) del ARN mensajero (ARNm) de la TTR, lo cual provoca la degradación –a través de la escisión mediada por la RNasa H1– del ARNm de la TTR tanto de tipo mutante como salvaje o normal. Ejerce así una inhibición concentración-dependiente de la síntesis hepática de la proteína y su secreción a sangre, que se traduce en una reducción sustancial de los niveles circulantes de TTR, tanto de tipo mutado como salvaje, y con ello, en una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía y cardiomiopatía. En base a lo anterior, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

En ensayos clínicos, se ha probado que en pacientes tratados con inotersén durante 15 meses, los niveles circulantes de TTR se reducían respecto al estado basal en un 68-74% (en comparación con el tratamiento con placebo, que mostraba reducciones de un 8,5% en la concentración sérica media de TTR respecto al estado basal). Sin embargo, no se conoce con seguridad cuál es la reducción mínima en los niveles de TTR para generar un beneficio clínico en los pacientes (EMA, 2018b).

Por su parte, **patisirán** es un **ácido ribonucleico pequeño de interferencia** (siRNA, por sus siglas en inglés) bicatenario diseñado para unirse específicamente a una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de la proteína TTR, tanto en su forma mutante como salvaje. Se formula en nanopartículas con 4 excipientes lipídicos que protegen al fármaco de la acción de endo- y exonucleasas en la circulación

Figura 1. Mecanismo de acción de patisirán, basado en la interferencia con el ARN. Adaptado del EPAR de Onpatro® (EMA, 2018a). Una vez en el interior celular, el ARN de doble hélice que conforma el patisirán se desenrolla y la cadena antisentido se une específicamente a una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de TTR; puede unirse tanto al ARNm *wild-type* o salvaje como al ARNm mutante, con independencia de la mutación patogénica específica. La endonucleasa argonata-2, dentro del complejo enzimático del siARN con RISC (complejo de silenciamiento inducido por el ARN de interferencia), degrada catalíticamente el ARNm de TTR, dando como resultado una reducción de la síntesis de proteína.



sistémica y facilitan su liberación en el hígado: el patisirán, una vez en los hepatocitos, actúa a través del proceso natural denominado *interferencia de ARN* y produce la degradación catalítica del ARNm de la TTR humana (**Figura 1**), reduciendo sus niveles séricos. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

De forma similar a lo comentado para inotersén, patisirán ha demostrado su capacidad de reducir las concentraciones sanguíneas de TTR. Tras 10-14 días de una dosis única de 300 microgramos, la concentración sérica media de TTR disminuyó en un 80%, y con la administración repetida cada 3 semanas, la reducción media de la TTR sérica al cabo de 9 y 18 meses de tratamiento se situó en el 83% y el 84%, respectivamente, manteniéndose estable en el tiempo con la administración continua.

Se debe recordar que la TTR es una proteína transportadora para la proteína de unión a retinol 4 (RBP4, por sus siglas en inglés), la transportadora principal de la vitamina A (retinol) en sangre. Por tanto, es previsible 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. Así, por ejemplo, a lo largo de 18 meses de tratamiento con patisirán se observó una reducción media del 45% de los niveles séricos de la proteína de unión al retinol, y del 62% en los de vitamina A (EMA, 2018a).

Aspectos moleculares

Inotersén es un 2'-O-2-metoxietil-fosforotioato de un oligonucleótido de cadena única formado por 20 unidades conectadas a través de 19 enlaces fosforotioato con una estructura de 5-10-5, es decir, está compuesto por 10 unidades de 2'-desoxirribonucleótidos centrales flanqueados por 5 unidades de 2'-O-(2-metoxietil)-ribonucleótidos en cada uno de los extremos (5' y 3'). Todas las pirimidinas están metiladas en posición 5', resultando la secuencia de nucleótidos⁴ siguiente: 5'-UMe-C_{Me}-U_{Me}-U_{Me}-G-G-T-T-A-C_{Me}-A-T-G-A-A-A-U_{Me}-C_{Me}-C_{Me}-C_{Me}-3'. La configuración absoluta de cada unidad de 2-desoxi-D-ribosa es (1R, 3S, 4R), y la de cada 2-O-(2-metoxietil)-D-ribosa es (1R, 2R, 3R, 4R). Como otros oligonucleótidos de fosforotioato, inotersén es una mezcla de 2^a diastereoisómeros; con n= 19, es por tanto una mezcla de 2¹⁹ (524.288) diastereoisómeros.

Tiene un nombre y estructura química complejos, se formula en solución estéril de la sal de sodio (nonadecasodio) y presenta una fórmula molecular de C₂₃₀H₂₉₉N₆₉O₁₂₁P₁₉S₁₉Na₁₉, que se corresponde con un peso molecular de 7.600,8 Da. Inotersén fue seleccionado en un screening de entre más de 400 oligonucleótidos candidatos, y diseñá-

do con unas modificaciones químicas que tienen como objetivo mejorar la estabilidad frente a la degradación mediada por nucleasas y reducir los posibles efectos secundarios asociados con la naturaleza polianiónica de los oligonucleótidos antisentido de fosforotioato. Se presenta como un sólido amorfo de color blanco a amarillo pálido, ampliamente soluble en agua y en tampones de fosfato a pH 7,5 y 8,5.

Por su parte, **patisirán** es un oligonucleótido de doble cadena, en el que cada una de las cadenas (sentido y antisentido) contiene 21 oligonucleótidos; 19 nucleótidos de cada una de las cadenas hibridan entre sí por complementariedad, formando una unión de 19 pares de bases que deja libres dos nucleótidos en los extremos terminales 3' de cada cadena. Así, las cadenas sentido y antisentido de patisirán tienen, respectivamente, la siguiente estructura: 5'-G-U_{Me}-A-A-C_{Me}-C_{Me}-A-A-G-A-G-U_{Me}-A-U_{Me}-U_{Me}-C_{Me}-C_{Me}-A-U_{Me}-dT-dT-3' y 3'-dT-dT-C-A-UMe-U-G-C-U-U-C-U-C-A-UMe-A-A-G-G-U-A-5'.

La fórmula molecular de patisirán, en forma de sal sódica, es C₄₁₂H₄₈₀N₁₄₈O₂₉₀P₄₀Na₄₀, siendo su peso

molecular de 14.304 Da (7.304 Da de la cadena sentido y 7.100 Da de la cadena antisentido). Con respecto a su estereoquímica, todas las unidades de pentosa en patisirán aparecen en forma de D-ribosa. No se ha observado polimorfismo en la molécula. La sustancia activa es un polvo de color blanco-blanquecino, higroscópico y soluble en agua y soluciones salinas de tampón fosfato.

Hay que subrayar que patisirán se formula en nanopartículas de aproximadamente 60-100 nm de diámetro, con cuatro excipientes lipídicos especiales que, en conjunto, protegen al fármaco de la acción de endo- y exonucleasas en la circulación sistémica y facilitan su liberación en el órgano diana, el hígado (fuente primaria de la proteína TTR). Tras la infusión intravenosa de las nanopartículas, estas se revisitan por la apolipoproteína E, lo cual facilita su unión a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los hepatocitos, la fusión de los componentes lipídicos ionizables de la nanopartícula con la membrana del endosoma y la subsiguiente endocitosis; así, se libera el RNA de interferencia en el citoplasma.

Eficacia y seguridad clínicas

INOTERSÉN

La eficacia y la seguridad clínicas del inotersén por vía subcutánea han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizada (284 mg

una vez por semana) mediante un ensayo clínico randomizado de fase 2/3 (estudio **NEURO-TTR**), multicéntrico y multinacional (24 centros en 10 países), de grupos paralelos, doblemente ciego y controlado con placebo, de 15 meses de duración (66 semanas). Di-

cho estudio aleatorizó (2:1) un total de 173 pacientes adultos -172 recibieron al menos una dosis y 137 completaron el estudio- con amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía en estadio 1 o 2 y una puntuación en la escala de deterioro NIS de ≥ 10 y

⁴ En la representación de los residuos de ribonucleótidos individuales, la A, la C, la G y la U representan, respectivamente, a adenosina, citidina, guanosina, y uridina; C_{Me} y U_{Me} serían las subunidades de 2'-O-metilcitidina y 2'-O-metiluridina, mientras que dT representa a los residuos de timidina desoxirribonucleótidos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y principales resultados de eficacia del estudio NEURO-TTR con inotersén.

Brazos de tratamiento		Inotersén	Placebo
Pacientes aleatorizados (N)		112	60 [#]
Edad (media ± DE en años)		59,0 (± 12,5)	59,5 (± 14,1)
Pacientes de > 65 años (N, %)		48 (42,9%)	26 (43,3%)
Hombres (N, %)		77 (68,8%)	41 (68,3%)
mNIS+7 – puntuación basal (media ± DE)		79,2 (± 36,9)	74,8 (± 39,0)
Norfolk QoL-DN – puntuación basal (media ± DE)		48,2 (± 27,5)	48,7 (± 26,7)
Estadio de la enfermedad (N, %)	Estadio 1	74 (66,1%)	42 (70,0%)
	Estadio 2	38 (33,9%)	18 (30,0%)
Mutación TTR Val30Met (N, %)	Sí	56 (50,0%)	33 (55,0%)
	No	56 (50,0%)	27 (45,0%)
Tratamiento previo con tafamidis o diflunisal (N, %)	Sí	63 (56,3%)	36 (60,0%)
	No	49 (43,8%)	24 (40,0%)
Pacientes con cardiopatía amiloide (N, %)		75 (66,4%)	33 (55,0%)
Duración de la polineuropatía (media ± DE en meses)		63,9 (± 53,1)	64,0 (± 52,3)
Duración de la cardiopatía (media ± DE en meses)		44,7 (± 58,0)	34,1 (± 29,3)
mNIS+7 – Cambio a la semana 66 (Media de mínimos cuadrados ± DE)		10,54 (± 2,40)	25,43 (± 3,23)
		Diferencia: -14,89 (IC _{95%} -22,55 a -7,22); p < 0,001	
Norfolk QoL-DN – Cambio a la semana 66 (Media de mínimos cuadrados ± DE)		4,38 (± 2,18)	12,94 (± 2,84)
		Diferencia: -8,56 (IC _{95%} -15,42 a -1,71); p = 0,015	

* Los resultados de eficacia se muestran sobre 59 pacientes (y no 60), los que recibieron al menos una dosis.

≤ 130 puntos, así como confirmación diagnóstica de depósitos amiloides en biopsia y documentación de la mutación de TTR por genotipado. Como criterios de exclusión se consideraron, entre otros, niveles anormalmente elevados de bilirrubina o transaminasas hepáticas, bajo recuento de plaquetas, niveles de retinol fuera del rango de normalidad o de la hormona TSH, hipertensión no controlada e infección por VIH o hepatitis B o C.

Las dos variables primarias empleadas para determinar la mejoría o la estabilización de los pacientes fueron el cambio medio desde el inicio a la semana 66 en la puntuación com-

puesta de la Escala de Deterioro por Neuropatía modificada con 7 pruebas (mNIS+7)⁵ y en la puntuación total en el cuestionario Norfolk de Calidad de Vida en neuropatía diabética⁶ (Norfolk QoL-DN, por sus siglas en inglés). Entre las variables secundarias de eficacia se consideraron la puntuación en el dominio de los síntomas (para pacientes en estadio 1) y de la funcionalidad física/afectación de fibras nerviosas largas (pacientes en estadio 2) del cuestionario Norfolk QoL-DN a la semana 66, así como evaluaciones nutricionales mediante el índice de masa corporal (IMC) o el IMC modificado (multiplicado por la albúmina sérica en g/l) en la semana 65.

Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes en el estado basal, que estuvieron bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, se muestran junto con los principales resultados de eficacia en la **Tabla 1** (Benson et al., 2018).

El análisis primario de los datos revela un beneficio estadísticamente significativo en favor del inotersén en la semana 66 en términos de las variables principales (escala mNIS+7 y cuestionario Norfolk QoL-DN). Si se consideran solo los datos de los 137 pacientes que completaron el estudio, las diferencias entre tratamientos son notablemente más marcadas entre el brazo de inotersén (N= 85) respecto a placebo (N= 52): se hallaron diferencias de medias de -19,73 puntos en la escala mNIS+7 (5,80 vs. 25,53 puntos de cambio a la semana 66; p < 0,001) y de -11,68 puntos según el cuestionario Norfolk QoL-DN (0,99 vs. 12,67 puntos de cambio a la semana 66; p < 0,001), a favor de inotersén. Además, los resultados en los componentes de mNIS+7 y los campos de las puntuaciones compuestas del Norfolk QoL-DN fueron coherentes con el análisis de las variables principales y mostraron un beneficio en neuropatías motoras, sensitivas y autonómicas.

Por otra parte, el análisis por subgrupos puso de manifiesto que la eficacia de inotersén –y su superioridad a placebo– es consistente a la semana 66 con independencia de características como la presencia de la mutación Val30Met, el estadio de la enfermedad, el tratamiento previo y la presencia de cardiopatía. En todas las comparaciones se halló significación estadística para ambas variables principales, con excepción de uno solo de los subgrupos en la puntuación

5 La escala mNIS+7 es una medida compuesta de la polineuropatía motora, sensorial y autónoma que incluye valoraciones cuantitativas de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales, estudios de conducción nerviosa y presión arterial postural, con puntuaciones situadas entre un mínimo de 0 y un máximo de 304 puntos, en las que una mayor puntuación indica una mayor afectación.

6 El cuestionario validado Norfolk QoL-DN consta de 5 dominios (35 ítems puntuables) organizados temáticamente en 5 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 desde un mínimo de -4 (mejor calidad de vida) a un máximo de +138 (peor calidad de vida).

7 Un análisis de mNIS+7 en el conjunto global de pacientes con respuesta, utilizando umbrales de entre 0 a 30 puntos de aumento con respecto al inicio, demostró que el grupo de inotersén tuvo una tasa de respuesta –definida como cambio con respecto al inicio menor o igual al valor umbral– 2 veces mayor que el grupo de placebo en cada umbral evaluado, lo que demuestra consistencia de respuesta. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento con anterioridad o no tenían de datos para la semana 66, se los consideró como no respondedores.

total del cuestionario Norfolk QoL-DN (el de cardiomiopatía demostrada por ecocardiograma; $p = 0,067$). El efecto fue más pronunciado, si cabe, en el subgrupo de pacientes sin mutación Val30Met (diferencia de medias de -19,06 puntos en la escala mNIS+7 y de -9,87 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN), en los pacientes con polineuropatía en estadio 2 (diferencia de -24,79 puntos en mNIS+7 y de -11,23 puntos en Norfolk QoL-DN) y en aquellos sin cardiomiopatía demostrada por ecocardiograma (diferencia de -18,79 puntos en mNIS+7 y de -11,67 puntos en Norfolk QoL-DN).

Con respecto a la **seguridad** clínica de inotersén, los datos que permitieron su caracterización también derivan del ensayo pivotal NEURO-TTR, complementados con aquellos del análisis intermedio del estudio ISIS 420915-CS3 (un fase 3 no aleatorizado, aún en marcha, que ha incluido a 134 pacientes que completaron el estudio pivotal, para ser tratados hasta un periodo total de 5 años). Se tienen datos de 1 año y 2 años de exposición a inotersén, respectivamente, en 112 y 69 pacientes, siendo el tratamiento más prolongado de 4,4 años en 2 pacientes; no obstante, los datos de seguridad a largo plazo son limitados para sacar conclusiones.

El perfil toxicológico del nuevo fármaco parece importante, pero aceptable. Prácticamente todos los pacientes tratados con inotersén, y también con placebo, reportaron algún evento adverso, muchos posiblemente relacionados con el propio avance de la enfermedad. Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 78% de los pacientes tratados con inotersén (vs. 38% con placebo), siendo graves en el 28% de los casos (vs. 22% con placebo); así, la tasa de interrupción debida a eventos adversos también fue superior a placebo (14% vs. 3%), destacando los casos de trombocitopenia y glomeru-

lonefritis. Por su frecuencia, sobresalen los siguientes eventos adversos asociados a inotersén: reacciones en el lugar de inyección (51%) –en general, autolimitadas y manejables, siendo eritema (31% vs. 0% con placebo), dolor (21% vs. 7%) y prurito (12% vs. 0%) los más comunes–, náuseas (31%), anemia (28%), cefalea (23%), pirexia (20% vs. 8%), edema periférico (19%), escalofríos (19% vs. 3%), vómitos (15% vs. 5%), trombocitopenia (13% vs. 2%) y recuento de plaquetas disminuido (11% vs. 0%). Como se ha sugerido, por su gravedad, hay que subrayar el riesgo de trombocitopenia (grave en el 7% de pacientes tratados con inotersén vs. 0% con placebo) y glomerulonefritis (3% vs. 2%).

En relación a su inmunogenicidad, hasta el 31% de los pacientes tratados con inotersén presentaron anticuerpos antifármaco al cabo de 15 meses de tratamiento, con un inicio tardío y bajo título; parece que en esos pacientes, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes, no observándose, en cambio, ninguna alteración de su eficacia o farmacocinética. Por último, aunque los eventos adversos oculares potencialmente relacionados con una deficiencia de vitamina A tuvieron una incidencia similar a placebo (en torno al 20%), existen incertidumbres sobre la conveniencia de suplementación con vitamina A durante el tratamiento, especialmente durante el embarazo.

PATISIRÁN

Los datos de eficacia y seguridad clínicas de patisirán conducentes a su autorización por vía intravenosa proceden de un único ensayo pivotal aleatorizado de fase 3 (estudio **APO-LLO**), multicéntrico y multinacional (52 centros en 21 países), de grupos paralelos, doblemente ciego y controlado con placebo, de 18 meses de duración.

Incluyó un total de 225 pacientes adultos –193 completaron el estudio– con amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía sintomática en estadio 1 o 2 y una puntuación en la escala de deterioro NIS de ≥ 5 y ≤ 130 puntos y en la escala de PND de $\leq 3b$, así como documentación de mutación de TTR por genotipado.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir bien una dosis de 300 $\mu\text{g/kg}$ de patisirán ($N = 148$; 93% completaron tratamiento) o solución salina estéril como placebo ($N = 77$; 62% completaron tratamiento) mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Todos los pacientes recibieron premedicación con un corticoide, paracetamol y agentes bloqueantes H1 y H2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. Se excluyeron pacientes con trasplante hepático previo (o previsión del mismo), neuropatía por otras causas, infección activa susceptible de tratamiento sistémico, cardiopatía no controlada, tratamiento concomitante con tafamidis o diflunisal o que hubieran participado en un ensayo clínico con oligonucleótidos antisentido (como inotersén) en los 3 meses previos a la aleatorización.

Las características demográficas de la población de estudio y las de la patología en el estado basal estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos de tratamiento. En conjunto, la mediana de edad de los pacientes fue de 62 años, el 74% eran hombres y el 26% mujeres, el 46% tenía neuropatía en estadio 1 (neuropatía sensorial leve, motora y autónoma en miembros inferiores) y el 53% en estadio 2 (progresión moderada del deterioro a miembros inferiores, miembros superiores y tronco); se identificaron hasta 39 mutaciones diferentes de TTR, siendo la más frecuente la Val30Met⁸ (43% de pacientes, 10% de los cuales tenían síntomas de inicio antes de los 50 años); en torno a la mitad de los pacientes (53%) había recibido trata-

8 La proporción de pacientes con una mutación no-Val30Met fue el único criterio que no estuvo bien balanceado, siendo mayor en el grupo de patisirán (62% vs. 48% en el grupo placebo).

Tabla 2. Principales resultados de eficacia del estudio APOLLO con patisirán.

Brazos de tratamiento	Patisirán	Placebo
Pacientes aleatorizados (N)	148	77
MEDIDAS BASALES		
mNIS+7 (media ± DE)	80,9 (± 41,5)	74,6 (± 37,0)
Norfolk QoL-DN (media ± DE)	59,6 (± 28,2)	55,5 (± 24,3)
Prueba de marcha de 10 m – velocidad en m/s (media ± DE)	0,80 (± 0,40)	0,79 (± 0,32)
Índice de masa corporal modificado# (media ± DE)	970 (± 210)	990 (± 214)
VARIABLE PRIMARIA		
mNIS+7 – cambio al mes 18 (Media de mínimos cuadrados ± DE)	-6,03 (± 1,74) Diferencia: -33,99 (IC _{95%} -39,86 a -28,13); p< 0,001	27,96 (± 2,60)
VARIABLES SECUNDARIAS		
Norfolk QoL-DN – cambio al mes 18 (Media de mínimos cuadrados ± DE)	-6,7 (± 1,77) Diferencia: -21,1 (IC _{95%} -27,2 a -15,0); p< 0,001	14,4 (± 2,73)
Prueba de marcha de 10 m (m/s) – cambio al mes 18 (media ± DE)	0,08 (± 0,02) Diferencia: 0,31 (IC _{95%} 0,23 a 0,39); p< 0,001	-0,24 (± 0,04)
IMC modificado – cambio al mes 18 (Media de mínimos cuadrados ± DE)	-3,7 (± 9,57) Diferencia: 115,7 (IC _{95%} 82,4 a 149,0); p< 0,001	-119,4 (± 14,51)

IMC modificado: IMC (kg/m²) multiplicado por la albúmina sérica (g/l); un número superior indica un mejor estado nutricional. El estado nutricional favoreció significativamente a patisirán ya desde los 3 meses.

miento previo con tafamidis, meglumina o diflunisal, y un porcentaje similar (56%) cumplía criterios de cardiopatía predefinida por amiloidosis.

La variable principal de eficacia del estudio fue el cambio medio desde el inicio hasta los 18 meses en la puntuación compuesta de la Escala de Deterioro por Neuropatía modificada con 7 pruebas (mNIS+7), considerándose como variable secundaria el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida de Norfolk-Neuropatía diabética (QoL-DN). Otras variables secundarias fueron, por ejemplo, la prueba de marcha de los 10 metros y el índice de masa corporal modificado.

Los resultados publicados (Adams et al., 2018) tras un análisis de los datos de la población por intención de tratar modificado demuestran un beneficio estadísticamente significativo para patisirán en la escala mNIS+7 en comparación con placebo (Tabla 2), también en todos los componentes individuales de dicha escala. Se observaron cambios destacables ya a los 9 meses de

tratamiento (primera evaluación), cuando el tratamiento con patisirán produjo una diferencia de 16,0 puntos frente a placebo (cambio medio desde el inicio de -2,0 puntos vs. +14,0 puntos). Al final del estudio, la proporción de pacientes respondedores según el umbral de mNIS+7 (aquellos que mostraron una reducción en la puntuación desde el momento inicial) también fue significativamente superior en el brazo de tratamiento experimental (56,1% vs. 3,9% con placebo; p < 0,001).

El análisis por subgrupos reveló que el beneficio significativo con patisirán frente a placebo en términos de la puntuación de la mNIS+7 y la QoL-DN de Norfolk fue similar en todos los subgrupos, incluidos edad, sexo, raza, región puntuación en la escala NIS, tipo de mutación TTR, tratamiento previo y estadio –gravedad– de la enfermedad. En pacientes con afectación cardíaca predefinida, en los que la eficacia del fármaco también fue consistente, las electrocardiografías demostraron una reducción notable en el grosor del tabique ventricular izquierdo (diferencia entre grupos: -0,9

mm; IC_{95%} -1,7 a -0,2) y en la contractilidad longitudinal (diferencia: -1,37%; IC_{95%} -2,5 a -0,3) en comparación con placebo; el marcador de afectación cardíaca propéptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) también redujo sus niveles notablemente en pacientes tratados con patisirán al mes 18, con una diferencia del 55% frente a placebo.

La **seguridad** clínica se definió por los datos procedentes de hasta 218 pacientes tratados con patisirán hasta un máximo de 3,7 años durante su desarrollo clínico, 148 de ellos en el estudio pivotal con una media de duración del tratamiento de 17,7 años. La práctica totalidad de pacientes tratados reportó algún evento adverso, severos solo en aproximadamente 1 de cada 3 pacientes (28% con patisirán vs. 36% en el grupo placebo); del global de eventos adversos, se relacionaron con el tratamiento en aproximadamente la mitad de pacientes (49% vs. 39% con placebo), de los cuales graves solo se describieron en el 2,7% (vs. 0% con placebo). Se observaron bajas tasas de interrupción (1,4% vs. 0% con placebo) o retirada (5% vs. 14%) del tratamiento experimental por motivos de seguridad (sobre todo fallo cardíaco o nefrotoxicidad, posiblemente asociadas con la progresión de la patología). Ningún caso de muerte (N= 7) se relacionó con el fármaco en estudio.

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con patisirán fueron edema periférico (30% vs. 22%) y reacciones relacionadas con la perfusión (19% vs. 9%), entre las que destacaron el dolor de espalda, la rubefacción, el dolor abdominal o las náuseas; todas ellas fueron de gravedad leve-moderada y que se redujeron con el tiempo. No se observaron cambios destacables en análisis clínicos en relación con patisirán, sin cambios significativos en el recuento de plaquetas o en los niveles de marcadores de función renal o hepática. La incidencia de eventos adversos cardíacos fue muy similar en los pacientes tratados con patisirán o placebo. La inmunogenicidad del fármaco parece

muy baja, pues solo se identificaron anticuerpos antifármaco en el 3,6% de los pacientes tratados, con títulos

bajos y transitorios que no mostraron efecto en la eficacia o seguridad clínicas del tratamiento. Un estudio abierto

de extensión, actualmente en marcha, aportará una mayor información sobre la seguridad de patisirán a largo plazo.

Aspectos innovadores

Inotersén es un nuevo oligonucleótido antisentido diseñado para unirse selectivamente a la región no traducida en 3' (3'-UTR) del ARN mensajero (ARNm) de la transtiretina (TTR) humana, tanto de tipo mutante como normal o salvaje, y provoca, en consecuencia, su degradación a través de la escisión mediada por la RNasa H1. Por su parte, **patisirán** es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario formulado en nanopartículas lipídicas que facilitan su estabilidad y llegada al hígado, donde se une específicamente a una secuencia conservada genéticamente en la región 3'-UTR no traducida del ARNm de la proteína TTR, también tanto en su forma mutante como salvaje, y a través de la *interferencia de ARN* (con mediación de la endonucleasa argonauta-2) produce la degradación catalítica de dicho ARNm.

Por tanto, aunque sus mecanismos difieren, ambos fármacos determinan una inhibición de la síntesis hepática de la proteína TTR y de su secreción a sangre, lo que se traduce en una reducción sustancial de los niveles séricos circulantes de la proteína y, con ello, en una mayor estabilización o aclaramiento de los depósitos de TTR amiloidótica y de las manifestaciones de la polineuropatía y cardiomiopatía. El efecto farmacológico de estos fármacos es novedoso en el sentido de que reducen los niveles tanto de la TTR de tipo mutado como salvaje, a diferencia del trasplante hepático ortotópico, que solo reduce la síntesis y niveles circulantes de proteína

mutante (el órgano implantado seguirá sintetizando proteína TTR salvaje). Designados por la EMA como **medicamentos huérfanos**, ambos medicamentos han sido autorizados para el tratamiento de la polineuropatía en estadios 1 o 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar (o hereditaria) por transtiretina (ATTRh). No obstante, las pautas posológicas difieren: inotersén se administra por vía subcutánea una vez por semana y patisirán por vía intravenosa una vez cada 3 semanas⁹.

El ensayo clínico pivotal de **inotersén**, un estudio aleatorizado de fase 2/3 (NEURO-TTR) de grupos paralelos, doblemente ciego y controlado con placebo (N= 173), demostró que los pacientes asignados a recibir el fármaco durante 15 meses (N= 112) tenían una progresión notablemente menor de los síntomas neurológicos en comparación con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) de casi 15 puntos en el cambio a la semana 66 en la escala mNIS+7 (aumento de 10,5 puntos vs. 25 puntos con placebo) y de 9 puntos en el cuestionario validado de calidad de vida Norfolk QoL-DN (aumento de 4 puntos vs. 13 puntos con placebo), consideradas como variables primarias. El beneficio, respaldado por los resultados de las variables secundarias, es mayor incluso si se consideran solo los pacientes que completaron el periodo de tratamiento, con diferencias medias de casi 20 y 12 puntos en mNIS+7 y en Norfolk QoL-DN, respectivamente. El análisis por subgrupos confirmó, además, que la superioridad de inotersén

sobre placebo es consistente e independiente de factores como el tipo de mutación, gravedad del paciente, tratamiento previo o la presencia de cardiopatía: parece que los pacientes que se benefician en mayor medida son aquellos sin mutación Val30Met, en estadio 2 o sin cardiomiopatía.

El perfil toxicológico de inotersén está bien caracterizado a corto-medio plazo y es clínicamente manejable. Aunque los eventos adversos son frecuentes durante el tratamiento (en parte debido a la naturaleza y progresión de la enfermedad), en su mayoría son de severidad leve-moderada y autolimitados; los graves acontecen en el 28% de pacientes (vs. 22% con placebo), y la tasa de interrupción del tratamiento es superior a placebo (14% vs. 3%). Por su frecuencia, destacan las reacciones adversas en el lugar de inyección (51%) –sobre todo, eritema (31%), dolor (21%) y prurito (12%)–, náuseas (31%), anemia (28%), cefalea (23%) o pirexia (20%). Por su gravedad, sobresale el riesgo de trombocitopenia (13% vs. 2%, graves en el 7% vs. 0%) y de glomerulonefritis (3% vs. 2%), que hace conveniente la monitorización del recuento plaquetario y la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento. Además, casi 1 de cada 3 pacientes presenta anticuerpos anti-fármaco que parecen relacionarse con mayor incidencia de reacciones en la zona de inyección. Pero habrá que esperar a conocer los resultados de un estudio de extensión en marcha para concluir sobre la seguridad de inotersén a largo plazo.

9 Si bien pudiera parecer que patisirán tiene un régimen posológico (una administración cada 3 semanas) más ventajoso en términos de adherencia respecto a inotersén (de administración semanal), las desventajas de la vía de administración intravenosa en comparación con la vía subcutánea de inotersén limitan tal ventaja.

Por otra parte, la eficacia clínica de **patisirán** ha sido adecuadamente contrastada en un ensayo pivotal de fase 3 (APOLLO), también doble ciego y controlado con placebo (N= 225). Los pacientes adultos con polineuropatía en estadios 1 o 2 por ATTRh tratados con dicho fármaco durante año y medio mostraron una significativa mejoría o estabilización de las manifestaciones en comparación con placebo, revelada por una diferencia de 34 puntos en la escala mNIS+7 (cambio de -6 puntos vs. +28 puntos con placebo; $p < 0,001$) y apreciable ya desde los primeros 9 meses (diferencia de 16,0 puntos frente a placebo); al final del estudio, la proporción de pacientes respondedores según el umbral de mNIS+7 fue ampliamente mayor con patisirán (56% vs. 4%). Su superioridad sobre placebo se confirmó en los resultados de todas las variables secundarias, destacando su efecto, por ejemplo, sobre el cambio en la puntuación del cuestionario Norfolk QoL-DN (diferencia de -21 puntos a favor de patisirán), en la prueba de la marcha de 10 m o en el índice de masa corporal modificado; además, el análisis por subgrupos demostró que esa eficacia es independiente de factores como edad, sexo, raza, tipo de mutación TTR, tratamiento previo y estadio de la enfermedad.

En términos de seguridad, patisirán es un fármaco bien tolerado, con bajas tasas de interrupción (1,4% vs. 0% con placebo) o retirada (5% vs. 14%) del tratamiento, similares o inferiores a placebo. Aunque los eventos adversos se relacionaron con el tratamiento en la mitad de pacientes (49% vs. 39% con placebo), la gran mayoría fueron limitados en el tiempo y leves-moderados, con escasa incidencia de los graves (2,7% vs. 0%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron edema periférico (30% vs. 22%) y reacciones relacionadas con la perfusión¹⁰ (19% vs. 9%), entre las que destacan: dolor de espalda, rubefacción, dolor abdominal o náuseas. Patisirán no afecta al recuento de plaquetas ni a la funcio-

nalidad renal y hepática, y presenta una reducida inmunogenicidad (solo presentaron anticuerpos el 4% de los pacientes), que no altera su perfil beneficio-riesgo. Un estudio abierto de extensión, en desarrollo a día de hoy, aportará una mayor información sobre su seguridad a largo plazo.

Los dos ensayos clínicos mencionados tuvieron un diseño (tamaño, comparador, variables, etc.) y desarrollo que se consideran aceptables por la EMA en el contexto de una enfermedad rara como la ATTRh, que progresivamente conduce a la muerte, lo cual complica la replicación de resultados en un segundo estudio. A la vista de los hallazgos comentados, se considera que la eficacia de inotersén y patisirán en las manifestaciones clínicas y la calidad de vida de los pacientes con polineuropatía es clínicamente relevante, no así para los pacientes que solo presenten cardiomiopatía. Cabe destacar que han sido investigados solo en pacientes con polineuropatía en estadio 1 o 2 (que aún caminan), o sea, no han demostrado eficacia en los pacientes más graves en estadio 3 (alteración sensorio-motora generalizada, completamente dependientes, postrados en cama o silla de ruedas); pero a diferencia de tafamidis, sí serán útiles para el tratamiento de pacientes en estadio 2 (afectación de extremidades inferiores y manos, pueden todavía moverse con ayuda).

Aunque está por ver la influencia definitiva sobre la evolución global de la enfermedad a largo plazo (no hay datos sobre el impacto en supervivencia) y sus resultados clínicos puedan ser modestos, no cabe duda de que inotersén y patisirán aportan dos mecanismos de acción novedosos, con un efecto farmacológico similar (degradación del ARNm de TTR y menor síntesis proteica), e inauguran una nueva vía terapéutica en el manejo de la ATTRh, potencialmente útil en otros cuadros de amiloidosis asociados al depósito de fibrillas de proteínas anómalamente

plegadas. Son, pues, dos nuevos tratamientos etiológicos modificadores del curso de la enfermedad cuya incorporación al mercado en una indicación en la que solo se disponía de una opción farmacológica (tafamidis) –útil además en una población más reducida de pacientes– es ciertamente relevante, especialmente si se considera que hasta dos tercios de los pacientes no son susceptibles de trasplante hepático (que se mantiene como el estándar terapéutico en muchos casos).

No se dispone aún de comparaciones clínicas directas entre las 3 opciones aprobadas para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRh, lo que suele complicarse en enfermedades raras por los tamaños de muestra y costes asociados. Tampoco se han realizado comparaciones indirectas o meta-análisis que faciliten el posicionamiento de las distintas opciones; algunos autores incluso advierten de la dificultad de que éstos aporten una robustez aceptable (siempre limitada) dada la heterogeneidad entre los estudios pivotaes de los tres fármacos que, aunque similares en diseño, tienen diferencias importantes en duración del tratamiento, criterios de selección de pacientes, características basales de los mismos o evaluación de la eficacia (Samjoo *et al.*, 2020).

Teniendo en cuenta, por tanto, que no se puede aún concluir sobre la superioridad de uno u otro fármaco y por ahora se presentan como alternativas de tratamiento con distinto perfil de seguridad y pauta posológica, los resultados divulgados por una reciente revisión de la Cochrane (Magrinelli *et al.*, 2020) y los datos comentados en este artículo podrían sugerir que inotersén y patisirán son más eficaces que tafamidis y pueden emplearse en un abanico más amplio de pacientes; han mostrado eficacia incluso en pacientes pre-tratados con tafamidis, por lo que su uso como 1ª línea condicionaría la posibilidad de emplear tratamientos posteriores en caso de progresión.

10 Las reacciones relacionadas con la perfusión de patisirán implican la necesidad de medicación previa –con un corticoide, paracetamol y fármacos anti-H1 y anti-H2– para evitarlas o atenuarlas.

Si se compararan, de forma indirecta y no ajustada, los resultados numéricos de los dos nuevos fármacos, patisirán parece aportar un mayor beneficio clínico en términos de estabilización de las manifestaciones de la neuropatía periférica y de la calidad de vida de los pacientes. Por último, habiéndose aprobado previamente otros oligonu-

cléotidos antisentido (con el mismo fundamento que inotersén) para el tratamiento de otras patologías, el hecho de que patisirán sea el primero de su clase –el primer ARN de interferencia que se autoriza para tratamiento en humanos– hace que este último represente una mayor innovación terapéutica.

Valoración

Inotersén

▼ Tegsedī® (Ackea Therapeutics)

Grupo Terapéutico (ATC): N07XX15. OTROS FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Patisirán

▼ Onpattro® (Alnylam Netherlands)

Grupo Terapéutico (ATC): N07XX12. OTROS FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Tafamidis	Vyndaqel	Pfizer	2013

Bibliografía

- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV et al.** Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1716153.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Onpattro® (patisirán). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181320001/FT_1181320001.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Tegsedi® (inotersén). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT_1191361001.html
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Waddington Cruz M, Ericzon BG, Ikeda S et al.** Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK et al.** Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 22-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1716793.
- Coelho T, Ericzon BG, Falk R, Grogan DR, Ikeda S, Maurer M et al.** A physician's guide to transthyretin amyloidosis. 2008. Clarkston, MI: Amyloidosis Foundation.
- Coelho T, Ericzon BG, Falk R, Grogan DR, Ikeda S, Maurer M et al.** A Guide to Transthyretin Amyloidosis. Amyloidosis Foundation. 2016 Edition. Ed. Benson M, Maurer M. Disponible en: <http://www.amyloidosis.org/wp-content/uploads/2017/05/2017-ATTR-guide.pdf>
- Cuéllar Rodríguez S.** Tafamidis (Vyndaqel®) en amiloidosis transtiretina. *Panorama Actual Med* 2014; 38(370): 61-6.
- European Medicines Agency (EMA).** Onpattro®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018a. EMA/554262/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf
- European Medicines Agency (EMA).** Tegsedi®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018b. EMA/411876/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T et al.** Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 4(4): CD012395. DOI: 10.1002/14651858.CD012395.pub2.
- Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C.** The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36(5): 799-808. DOI: 10.1080/03007995.2020.1725742.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ et al.** Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016; 23(4): 209-13.
- Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann MM, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M et al.** Hereditary ATTR amyloidosis: A single-institution experience with 266 patients. *Amyloid.* 2015; 22(2): 123-31. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1019610>