

# Tafamidis

**VYNDAQEL® (Pfizer)**

## AMILOIDOSIS TRANSTIRETINA

La amiloidosis transtiretina es un trastorno sistémico caracterizado por la deposición extracelular de fibrillas amiloides compuestas de monómeros anómalos de **trans-tiretina** (TTR), cuya forma normal o fisiológica es una proteína de transporte para la tiroxina y vitamina A en el plasma, que se produce predominantemente en el hígado y que se encuentra fisiológicamente dispuesta en forma de agregados solubles de cuatro moléculas (tetrámeros). Se considera que la disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso determinante de la patogénesis de la amiloidosis transtiretina, cuya forma clínica más común es la polineuropatía amiloidótica por TTR, también conocida como *polineuropatía amiloidótica familiar por TTR* (PAF-TTR). 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, dando lugar a pequeños agregados u *oligómeros* solubles, responsables directos de la formación de filamentos y fibrillas de amiloide. Estas estructuras fibrilares, muy estables, se acumulan en diversos órganos y tejidos, causando su disfunción progresiva. La amiloidosis transtiretina es la forma más común de la amiloidosis familiar (hereditaria) y es causada por mutaciones que desestabilizan la proteína TTR.

La amiloidosis transtiretina es la forma más común de la amiloidosis familiar (hereditaria) y es causada por mutaciones que desestabilizan la proteína TTR. 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, 2013).

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 de TTR (18q12.1), la mayoría amiloidogénicas y, de hecho, menos de diez se consideran no patógenas. La mutación *Val30Met* es la más común y la única que se encuentra en grandes grupos de pacientes. 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 **amiloidosis hereditaria transtiretina** tiene herencia autosómica dominante con penetración variable. Los portadores de la mutación 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 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 avanzada sin síntomas de la enfermedad, pero al mismo tiempo algunos niños pueden presentar signos clínicos.

*Val30Met* es la mutación más frecuentemente detectada en la amiloidosis hereditaria TTR en el mundo, con especial relevancia en Portugal, Suecia, Japón, Brasil y, dentro de España, en Mallorca. 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. En contraste, la incidencia de la amiloidosis hereditaria TTR en los Estados Unidos se estima en 1:100.000. Las mutaciones *Leu111Met* y *Val122Ile* relacionados cardiomiopatía se encuentran principalmente en las poblaciones danesas y afroamericanas, respectivamente.

En la Unión Europea se estima que la población actual de pacientes con PAF-TTR es de 2.700 a 3.500 casos, que se corresponde con una prevalencia mundial de 5.000 a 10.000 pacientes. En Europa, la prevalencia de las mutaciones se estima en menos de uno de cada 100.000 personas, pero en áreas endémicas del norte de Suecia la frecuencia 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 se estima que es menor que en Europa, siendo aproximadamente de un caso por cada millón de personas.

La edad de inicio de los síntomas relacionados con la enfermedad varía entre la segunda y la novena

década de la vida, con grandes variaciones entre las diferentes poblaciones. Las poblaciones portuguesas y japonesas de pacientes con amiloidosis transtiretina 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 debutan clínicamente más tardíamente. La duración media de aparición de la enfermedad hasta la muerte es de aproximadamente 10,8 años, pero puede variar dependiendo de la zona endémica, el genotipo, los síntomas y otros factores.

La amiloidosis transtiretina es 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. Generalmente, sin embargo, la mayoría de los casos se clasifican como **polineuropáticos**. No obstante, el cuadro clínico de los portadores de *Val30Met* difiere considerablemente entre los pacientes procedentes de focos endémicos y aquellos con orígenes no endémicos. En el primer caso, el inicio de la enfermedad ocurre a menudo antes de los 40 años de edad, con alteraciones sensorio-motoras progresivas y neuropatía autonómica, causando finalmente caquexia y la muerte en 10 a 20 años después de su inicio. Los pacientes con *Val30Met* de origen no endémico tienen típicamente inicio a una edad tardía (por lo general después de los 60 años), con predominio del sexo masculino y una presentación de la enfermedad aparentemente esporádica. Los síntomas de la neuropatía sensorial y motora de ambas extremidades superiores e inferiores pueden presentarse en un plazo corto o incluso al mismo tiempo, mientras que la neuropatía autonómica pueden ser relativamente leves.

La amiloidosis transtiretina familiar induce una neuropatía periférica de carácter progresivo. En

esta etapa, dado que el amiloide normalmente afecta primero pequeñas fibras nerviosas, está reducida la sensibilidad dolorosa y la térmica, particularmente en los pies. Por el contrario, la sensibilidad a la luz puede estar relativamente preservada, así como la propiocepción; asimismo, la fuerza muscular y los reflejos tendinosos son normales.

Unos meses más tarde la pérdida sensorial se extiende por encima del tobillo en ambos lados. El déficit neurológico luego progresa implacablemente, con la extensión de la pérdida de la sensibilidad hacia las zonas proximales de las extremidades inferiores. El déficit motor 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 del tipo punzante (como una quemadura), siendo peor en la noche y se asocia con la alodinia (sensación dolorosa exagerada en respuesta pequeños estímulos). A medida que el tiempo transcurre, el déficit sensorial se extiende a los muslos, 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. La pérdida de la sensación de dolor con la preservación de la fuerza conduce a traumas no dolorosos y el desarrollo de las 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) incluye anhidrosis, impotencia sexual, trastornos de la motilidad gastrointestinal (el más común es diarrea, que se alterna con estreñimiento, también náuseas y vómitos), hipotensión ortostática y vejiga neurogénica. La enfermedad cardíaca se produce en aproximadamente el 50% de los pacientes, y la anemia debida a los bajos niveles de eritropoyetina también

se puede observar con alguna frecuencia. La afectación ocular, manifestada como opacidad del vítreo, ojo seco, glaucoma y trastornos de la pupila, es común; por el contrario, el deterioro renal es infrecuente. Otros síntomas incluyen ronquera, frialdad, disminución de la temperatura de la piel, discoria<sup>1</sup>, disestesia, debilidad muscular y atrofia, anestesia disociada, pérdida de peso, arritmias, edemas y sensación de quemazón.

En los pacientes con amiloidosis transtiretina, el amiloide puede infiltrarse en cualquiera de las estructuras cardiovasculares, incluyendo el sistema de conducción, el miocardio auricular y ventricular, el tejido valvular y las grandes arterias y las coronarias. El sistema de conducción es comúnmente afectado, dando lugar a un bloqueo de rama y, en ocasiones, auriculoventricular (AV) y sinoauricular (SA). La infiltración de miocardio aumenta progresivamente el espesor de las paredes ventriculares derecha e izquierda y el tabique interventricular. 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.

Existe una forma **leptomeníngea** relativamente rara de la amiloidosis TTR, inducida por varias mutaciones puntuales en el gen TTR, incluyendo la *Val30Met*. La angiopatía amiloide cerebral y 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.

Los síntomas gastrointestinales asociados a la neuropatía autonómica se registran desde la fase inicial e incluyen náuseas, saciedad precoz, vómitos recurrentes, diarrea acuosa, estreñimiento intenso y/o diarrea y estreñimiento alter-

<sup>1</sup> pupilas de forma irregular que pierden su circularidad.

nados. Como resultado de ello, es fácil observar una progresiva pérdida de peso a lo largo del curso de la enfermedad.

Las opciones terapéuticas actuales para los pacientes con amiloidosis TTR son limitadas. Para aquellos con enfermedad leve o moderada y diagnóstico confirmado por pruebas genéticas y biopsia, el **trasplante de hígado** es el tratamiento estándar actual, el cual debe eliminar casi por completo la producción de la variante anómala de la proteína y detener así la progresión de la enfermedad. En estos pacientes, la supervivencia a los diez años es del 71%, aunque la mortalidad durante el primer año tras el trasplante es del 10%. Sin embargo, el trasplante de hígado no impide eficazmente la cardiomiopatía en muchos casos y no se recomienda para los pacientes con la fase final de la amiloidosis TTR o con la forma leptomeníngea.

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. Tal como se ha dicho, la muerte sobreviene al cabo de un promedio de 10,8 años después de la aparición de los primeros síntomas y puede ocurrir repentinamente o derivada de infecciones o de la caquexia (Adams, 2008).

La elucidación de los mecanismos que contribuyen al plegamiento de la transtiretina y a la formación de la fibrillas ha permitido identificar el proceso de la estabilización del tetrámero original como un elemento limitante de la velocidad de formación de las fibrillas amiloides. En este sentido, se están desarrollando agentes estabilizantes de dicho tetrámero para ser utilizados durante las etapas tempranas de la enfermedad para evitar la necesidad de trasplante de hígado o, al menos, retrasarla. En este sentido, el **tafamidis** es un agente modificador de la enfermedad que estabiliza cinéticamente a la transtiretina, limitando la disociación del tetrámero en monómeros, un paso crítico en la generación de fibrillas. Asimismo,

el **diflunisal**, un antiguo AINE ampliamente conocido, estabiliza los tetrámeros de TTR impidiendo su desagregación, la liberación de monómeros y la formación de fibrillas de amiloide por monómeros TTR mal plegados.

Otras líneas de investigación están empleando moléculas antisentido y ARN de interferencia diseñados para suprimir la expresión de la proteína TTR y prevenir la formación de amiloides. Asimismo, la combinación de doxiciclina y ácido tauroursodeoxicólico altera la formación de fibrillas de amiloide y puede reducir la deposición de TTR no fibrilar.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El tafamidis es un agente capaz de prevenir la disociación de los tetrámeros naturales o mutados de transtiretina en sus monómeros, impidiendo la formación de las fibrillas amiloides causantes de la amiloidosis transtiretina, por lo que ha sido autorizado para el tratamiento de ésta en pacientes adultos, específicamente para aquellos afectados con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

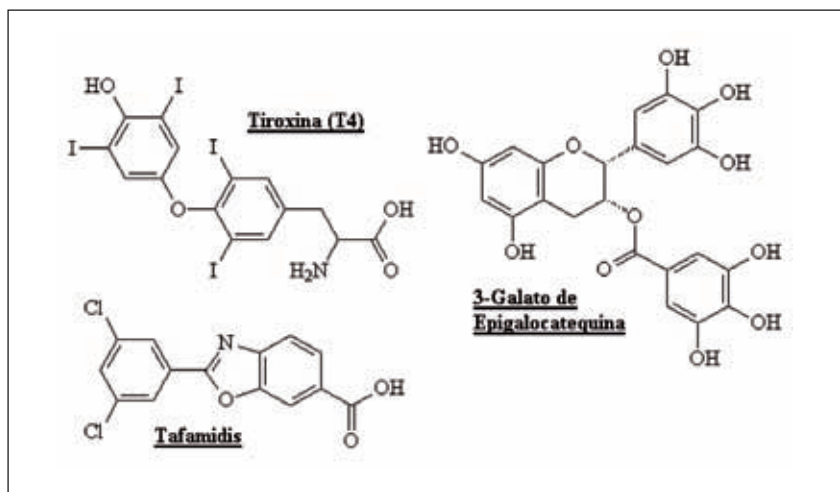
La amiloidosis transtiretina es un trastorno sistémico caracterizado por la deposición extracelular de fibrillas amiloides compuestas de monómeros anómalos de transtiretina (TTR), cuya forma normal o fisiológica es una proteína de transporte para la tiroxina y vitamina A en el plasma, que se produce predominantemente en el hígado y que se encuentra fisiológicamente dispuesta en forma de agregados solubles de cuatro moléculas (tetrámeros). Se considera que la disociación del tetrámero de transtiretina en monómeros es el paso determinante de la patogénesis de la amiloidosis transtiretina, cuya forma clínica más común es la polineuropatía amiloidótica por TTR, también conocida como *polineuropatía amiloidótica familiar por TTR* (PAF-TTR). Los monóme-

ros naturales puedan desnaturalizarse adoptando un plegamiento inadecuado, lo que permite la formación de estructuras de tipo *amiloide*, mediante el ensamblaje de dichos monómeros desnaturalizados, dando lugar en primer lugar a hexámeros u otros *oligómeros* solubles, responsables directos de la formación de protofilamentos y, en última instancia, de fibrillas de amiloide. Estas estructuras fibrilares, muy estables, se acumulan en diversos órganos y tejidos, causando su disfunción progresiva. La amiloidosis transtiretina es la forma más común de la amiloidosis familiar (hereditaria) y es causada por mutaciones que desestabilizan la proteína TTR.

El tafamidis actúa mediante su unión a varios puntos de la transtiretina cuando se encuentra en su estado natural de tetrámero de transtiretina o de sus variantes anómalas mutadas, concretamente a los dos sitios donde se liga la tiroxina, estabilizando el tetrámero y evitando su disociación en monómeros. Aunque el tafamidis se une a los puntos de fijación de la tiroxina a la transtiretina, no parece que esto tenga consecuencias significativas sobre la regulación del tiroides ni en la actividad hormonal tiroidea, habida cuenta que la transtiretina solo tiene un carácter marginal como transportador plasmático de tiroxina.

## ASPECTOS MOLECULARES

La transtiretina (TTR) se produce principalmente en el hígado, y en ciertas cantidades en plexo corioideo y retina. Desempeña un papel vital en el plasma humano y líquido cefalorraquídeo (LCR), actuando como un portador secundario de la tiroxina ( $T_4$ ), el único portador de la vitamina A mediante la *proteína de unión a retinol* (RBP) en plasma y el principal transportista de la  $T_4$  en el LCR. La TTR es una de las aproximadamente 30 proteínas amiloidogénicas humanas relacionados con enfermedades causadas por fibrillas de amiloide.



La TTR es relativamente estable en condiciones fisiológicas, en su estructura de tetrámero. Sin embargo, en algunos casos, tales como en condiciones ácidas, puede disociarse en intermedios monoméricos para ser luego agregada en protofibrillas amiloides. Las mutaciones puntuales de TTR dan lugar a un tipo de proteína de tipo homo-tetrámero consistente en cadenas cuatro idénticas monoméricas con 127 aminoácidos cada una y un peso molecular de 14 kDa ( $\beta$ -sándwich). Cada monómero incluye ocho bucles o asas  $\beta$ , que son nominadas de la A a la H (C, B, E y F en la lámina interior, y D, A, G y H de la exterior) y una pequeña hélice  $\Delta$  formada por nueve aminoácidos (Asp<sub>74</sub> - Gly<sub>83</sub>) situada tras la cadena E, pudiéndose un dímero a partir de dos monómeros mediante enlaces por puente de hidrógeno entre las hebras H-H' y F-F'; dichos enlaces, así como las interacciones hidrofóbicas entre el bucle GH y el bucle AB estabilizan el tetrámero. Las láminas internas entre dos dímeros forman un canal con dos sitios de unión equivalentes para la tiroxina ( $T_4$ ), que caracteriza por un par de pequeñas cavidades de unión interior y una exterior grande con tres bolsillos de unión para halógeno. En la cavidad de unión interna, los grupos hidroxilo de Ser<sub>112</sub>, Ser<sub>115</sub>, Ser<sub>117</sub> y Thr<sub>119</sub> forma una parte hidrófila. A lo largo del canal la fracción hidrofoba llena una pequeña cavidad formada por los grupos metilo de

Leu<sub>17</sub>, Thr<sub>106</sub>, Ala<sub>108</sub>, Leu<sub>110</sub> y Val<sub>121</sub>, mientras en la cavidad de unión exterior hay una zona cargada formada principalmente por Glu<sub>54</sub>, His<sub>56</sub> y Lys<sub>15</sub> (Zhao, 2013). La tiroxina ( $T_4$ ) se une forma selectiva al canal central del tetrámero de la transtiretina, aunque ésta no es la forma mayoritaria de transporte de la hormona tiroidea; de hecho, solo representan un 10% del total presente en el plasma, ya que los principales transportadores plasmáticos de tiroxina son la TBG (*thyroid binding globulin*), que transporta el 75% de toda la  $T_4$  circulante, y la albúmina. Solo un 1% de los tetrámeros de transtiretina transporta  $T_4$ .

Con el conocimiento de la estructura del tetrámero de la transtiretina se desarrollaron cálculos mecano-cuánticos que permitieron definir series de posibles candidatos para estabilizar dicha estructura, impidiendo la disgregación en los monómeros responsables de los depósitos amiloides. El diseño molecular ha permitido obtener algunas moléculas sencillas que han mostrado un importante capacidad de estabilización de la transtiretina uniéndose a algunas de las zonas del tetrámero; en unos casos, están relacionadas estructuralmente con la tiroxina ( $T_4$ ), pero en otros presentan mayor heterogeneidad estructural, como el 3-galato de epigallocatequina, presente en los extractos de diversas plantas y que actuaría ligándose a los mismo puntos de unión de los

grupos hidroxilos con que lo hace la tiroxina en la zona interna del tetrámero. Por su parte, el tafamidis es el fruto de un desarrollo teórico utilizando una estrategia de diseño molecular basado en el análisis estructural, analizando la zona exterior con tres bolsillos de unión para halógeno, en la que encajaría la fracción clorada del tafamidis.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del tafamidis en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante un ensayo clínico de fase 2/3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 18 meses de duración, que evaluó la seguridad y la eficacia del tafamidis (20 mg/24 h, oral) vs. placebo en 128 pacientes (de los que finalizaron 91, un 71%) con polineuropatía amiloidótica por TTR, portadores de la mutación Val30Met que estaban mayoritariamente en el estadio 1 de la enfermedad (no requieren ayuda para caminar). La mediana de edad era de 39 años (93% menos de 65 años), 54% mujeres y 88% de raza caucásica; la duración mediana de la enfermedad sintomática era de 25 meses (Coelho, 2012).

Como variables primarias de eficacia se utilizaron la tasa de respuesta a los 18 meses de tratamiento, determinado tanto por la mejoría o la estabilización utilizando la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores (NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, una valoración neurológica de los miembros inferiores) y el cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QOL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*).

Como variables secundarias de eficacia se emplearon la puntuación compuesta de la función de las fibras nerviosas largas (conducción nerviosa, umbral de vibración y respuesta del ritmo cardíaco a la respiración profunda) y cortas



(umbrales de dolor por calor y frío), así como evaluaciones nutricionales mediante el índice de masa corporal modificado (IMCm: IMC multiplicado por la albúmina sérica en g/L).

Los resultados del *análisis por intención de tratar* (ITT) mostraron una tasa de pacientes respondedores del 45,3 % (CI<sub>95%</sub> 33,1 a 57,5) y del 29,5% (CI<sub>95%</sub> 18,1 a 41,0) con placebo, siendo la diferencia entre ambos de 15,8 puntos porcentuales (CI<sub>95%</sub> -0,9 a 32,5) no estadísticamente significativo, aunque con una marcada tendencia estadística ( $p=0,068$ ), el cambio medio (media de mínimos cuadrados) en el cuestionario de calidad de vida en neuropatía diabética fue de 2,0 (CI<sub>95%</sub> -2,6 a 6,6) con tafamidis y de 7,2 (CI<sub>95%</sub> 2,6 a 11,9), tampoco estadísticamente significativo ( $p=0,1157$ ).

No obstante, los resultados del *análisis de eficacia evaluable predefinida* (EE<sup>2</sup>) mostraron una tasa de pacientes respondedores del 60,0 % (CI<sub>95%</sub> 45,7 a 74,3) y del 38,1% (CI<sub>95%</sub> 23,4 a 52,8) con placebo, siendo la diferencia entre ambos de 21,9 puntos porcentuales (CI<sub>95%</sub> 1,4 a 42,4) estadísticamente significativo ( $p=0,041$ ), el cambio medio (media de mínimos cuadrados) en el cuestionario de calidad de vida en neuropatía diabética fue de 0,1 (CI<sub>95%</sub> -5,8 a 6,0) con tafamidis y de 8,9 (CI<sub>95%</sub> 2,8 a 15,0), también estadísticamente significativo ( $p=0,045$ ). El cambio en la media de los mínimos cuadrados, según este análisis, en “fibras largas” fue de 1,5 puntos con tafamidis vs. 3,2 con placebo (-53%;  $p=0,027$ ), mientras que para las “fibras cortas” fue de 0,3 vs. 1,6 (-81%;  $p=0,005$ ) y en el IMCm fue de -33,8 vs. 39,3 ( $p<0,001$ ).

De los 91 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 18 meses, 86 entraron posteriormente en un estudio abierto de extensión en el que todos recibieron 20 mg de tafamidis una vez al día

durante un periodo adicional de 12 meses, observándose la desaceleración de la progresión de la enfermedad, ya sea para 30 o 18 meses con tafamidis (es decir, los tafamidis-tafamidis y cohortes con placebo-tafamidis, respectivamente), a pesar de que el inicio más temprano del tratamiento se asoció con mejores resultados, entre ellos un menor deterioro neurológico, un estatus nutricional preservado y una mayor calidad de vida. No se observaron nuevos problemas de seguridad (en comparación con el estudio pivotal) a lo largo de los 30 meses, y ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos.

Por otro lado, datos procedentes de un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo de tratamiento de tafamidis en 21 pacientes con amiloidosis transtiretina sin mutaciones *Val30Met*, los datos sugieren que los pacientes experimentaron una menor progresión del deterioro neurológico (NIS-LL) y mantuvieron su nivel de calidad de vida (QOL) y su estatus nutricional (IMCm), en comparación con los pacientes tratados con placebo del estudio pivotal (*Planté-Borde-neuve, 2011*).

Con el fin de establecer el valor del tafamidis en pacientes con amiloidosis transtiretina y miocardiopatía infiltrativa, se realizó un estudio sobre 35 pacientes, que recibieron tafamidis una vez al día durante 12 meses (*Falk, 2011*). Los resultados mostraron niveles en las variables neurológicas similares a los encontrados en el ensayo pivotal; asimismo, en comparación con los controles históricos no aleatorios, los pacientes que reciben tratamiento tafamidis experimentado pequeños cambios más pequeños en los biomarcadores cardíacos y una menor incidencia de hospitalización cardiovascular/muerte a los 12 meses, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los eventos adversos más comúnmente registrados son infecciones del tracto urinario (23,1% con tafamidis vs. 12,7% con placebo) e infecciones vaginales (18,4% vs. 8,1%), así como dia-

rrrea, también más frecuente con tafamidis que con placebo. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos graves fue similar al placebo (9,1% vs. 7,9%).

## ASPECTOS INNOVADORES

El tafamidis es un agente capaz de prevenir la disociación de los tetrámeros naturales o mutados de transtiretina en sus monómeros, impidiendo la formación de las fibrillas amiloides causantes de la amiloidosis transtiretina, por lo que ha sido autorizado para el tratamiento de ésta en pacientes adultos, específicamente para aquellos afectados con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

El ensayo clínico pivotal muestra tasas de mejoría o estabilización de los síntomas neurológicos en el 45% vs. 30% con placebo, aunque solo se refiere a pacientes con un estadio poco avanzado de la enfermedad (estado 1, en el que no requieren ayuda para caminar); asimismo, el tratamiento con tafamidis muestra efectos favorables sobre la calidad de vida de los pacientes y su estatus nutricional. Por otro lado, los datos apuntan a la posible utilidad en pacientes con mutaciones infrecuentes – aquellas diferentes de la *Val30Met* – pero no parece que se obtengan resultados significativos en los biomarcadores cardíacos en los pacientes con cardiopatía infiltrativa derivada de la amiloidosis transtiretina. Por otro lado, 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, aunque generalmente tratables convencionalmente.

Aunque los resultados clínicos son modestos y está por ver la influencia definitiva sobre la evolución global de la enfermedad, no cabe duda de que nos encontramos ante el primer medicamento específicamente indicado en la amiloidosis transtiretina, una en-

<sup>2</sup> Considerando exclusivamente aquellos pacientes en los que no se extravió ningún registro ni se produjo ninguna violación significativa del protocolo del ensayo clínico.

fermedad rara que hasta ahora no tenía más posibilidades terapéuticas que el trasplante de hígado, aunque de hecho éste sigue siendo el estándar terapéutico. Con todo, es el primer tratamiento farmacológico etiológico de esta patología y ello no debe ser minusvalorado. La propia infrecuencia o rareza de la enfermedad, ha impedido un mejor conocimiento del potencial real del fármaco, aunque abre la

puerta a una franca evolución en este campo. Es importante, en este sentido, resaltar la incorporación de un mecanismo de acción farmacológico nuevo, potencialmente útil en otros cuadros de amiloidosis asociados al depósito de fibrillas formadas por proteínas anómalamente plegadas. La utilización de *estabilizadores estructurales de proteínas* abre la puerta a múltiples posibles indicaciones,

entre las que la amiloidosis transtiretina es un ejemplo característico.

El fármaco fue designado como **medicamento huérfano** por la EMA, así como autorizado **en condiciones excepcionales**, calificación que da la EMA cuando el laboratorio solicitante no está en condiciones de suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento para el que se solicita la autorización.

## BIBLIOGRAFIA

- Adams P. Polineuropatía amiloide familiar. *Orphanet*. <http://www.orpha.net> (actualizado a octubre de 2008).
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Waddington Cruz M, Ericson BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:31. <http://www.ojrd.com/content/8/1/31>
- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HH, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79: 785–92.
- Coelho T. New pharmacological treatment. *J Neurol* 2011; 258: S4.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency. Vyndaquel. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/417478/2013; EMEA/H/C/002294*. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Falk RH, Maurer MS, Fedson SE, Judge DP, Zeldenrust SR, Quyyumi A, Pano A, Packman J, Grogan DR. Tafamidis stabilizes transthyretin and improves clinical outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Cardiac Fail* 2011; 17: S56.
- Planté-Bordeneuve V, Schmidt H, Merlini G, Judge DP, Obici L, Packman J, Grogan DR. The effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-V30M transthyretin amyloidosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: S29.
- Zhao LJ, Zhang LR, Lei M. 3D-QSAR and docking studies on 2-arylbenzoxazole and linker-Y transthyretin amyloidogenesis inhibitors. *Science China Chemistry*. 2013; 56 (11): 1550–63. doi: 10.1007/s11426-013-4894-9.

## VALORACIÓN

### TAFAMIDIS

#### ► VYNDAQEL® (Pfizer)

**Grupo Terapéutico (ATC):** N07XX. SISTEMA NERVIOSO. Otros medicamentos.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

#### Condiciones de conservación y dispensación:

- H: Medicamento hospitalario
- R: Requiere receta médica
- PN: Precio notificado
- C: Caducidad inferior a cinco años.

**VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



**Novedad clínica:** Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica en ausencia de alternativas farmacológicas específicas.



**Novedad molecular:** Mecanismo de acción innovador.



## COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	DDD	Coste anual
Tafamidis	20 mg/24 h	141.159,49 €