



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR
TRANSTIRETINA

Autor: Rocío Zubía Muñoz

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Marta Sáenz de Tejada López

Resumen	3
Abstract	3
1. Introducción	4-5
2. Objetivos	5
3. Material y métodos	5-6
3.1. Revisión bibliográfica	5
3.2. Estudio descriptivo	5-6
3.3. Aspectos legales	6
4. Resultados y discusión	10-18
4.1. Amiloidosis hereditaria por transtiretina.....	6-7-8-9
4.2. Descripción de las terapias dirigidas	10-17
4.2.1. Tafamidis	10-11-12
4.2.2. Inotersen	12-13-14
4.2.3. Patisiran	15-16-17
4.3. Estudio de seguridad y efectividad de tafamidis en los pacientes del HCS	17-18
5. Conclusiones.....	18-19
6. Bibliografía.....	19-20-21

RESUMEN

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad rara de la que se estima una prevalencia en Europa de 1 caso por cada 100.000 habitantes. Es una enfermedad causada por distintas mutaciones en el gen de la proteína transtiretina (TTR) que provoca la disociación en monómeros del tetrámero natural de la proteína. Estos monómeros se pliegan incorrectamente, perdiendo la solubilidad y precipitando, formando así fibrillas de amiloide, que se acumulan en diferentes órganos y tejidos, mayoritariamente en el sistema nervioso periférico, en el sistema cardiovascular y en el sistema neurovegetativo.

Esta enfermedad puede permanecer asintomática durante años, o lo que ocurre en la mayoría de los casos, manifestarse como trastornos de la marcha, debilidad muscular, pérdida de sensibilidad o alteraciones neurovegetativas, entre otros. En función de los síntomas que se presenten, sitúan al paciente en uno de los tres estadios de la enfermedad.

Aunque sigue siendo una enfermedad desconocida, gracias a los avances y nuevas investigaciones que se están realizando, esta enfermedad, que hasta hace pocos años el trasplante hepático era lo único que conseguía estabilizar la progresión de la misma, actualmente cuenta con tratamientos basados en terapias dirigidas que han demostrado ser eficaces y seguros deteniendo la progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos. Las terapias dirigidas en las que se centra este trabajo son inotersen, patisiran y tafamidis, los dos primeros inhiben la síntesis de transtiretina en el hígado, y el tercero actúa estabilizándola.

ABSTRACT

Hereditary transthyretin amyloidosis is a rare disease with an estimated prevalence in Europe of 1 case per 100,000 habitants. It is a disease caused by different mutations in the transthyretin protein gene that causes dissociation in monomers of the natural tetramer of the protein. These monomers fold incorrectly, losing solubility and precipitating, thus forming amyloid fibrills, which accumulate in different organs and tissues, mainly in the peripheral nervous system, the cardiovascular system and the neurovegetative system.

This disease can remain asymptomatic for years, or which occurs in most cases, manifest itself with gait disorders, muscle weakness, loss of sensitivity or neurovegetative alterations. Depending on the symptoms that appear, the patient is in one of the three stages of the disease.

Although it is still an unknown disease, and thanks to the advances and new research being carried out, this disease, which until a few years ago a liver transplant was the only thing that managed to stabilize the progression of the disease, now has treatments based on targeted therapies that have proven to be effective and safe in stopping the progression of the disease in most cases. The targeted therapies on which this work focuses are inotersen, patisiran and tafamidis, the first two inhibit the synthesis of transthyretin in the liver, and the third acts by stabilizing it.

INTRODUCCIÓN

La definición de 'Enfermedad Rara' no es universal, si no que depende de la legislación y las políticas adoptadas por cada región o país. Algunas de las definiciones se basan en el número de pacientes afectados, mientras que otras tienen en cuenta la gravedad de la enfermedad o la existencia de tratamientos adecuados.¹

La Unión Europea define como enfermedad rara a aquellas enfermedades que afectan a menos de 5 personas de cada 10 000; estas cifras pueden parecer insignificantes pero teniendo en cuenta los países miembros y las enfermedades raras conocidas actualmente, se calcula que las sufren entre un 6% y un 8% de toda la población europea. Sólo en España, según estas estimaciones, sufren una enfermedad rara aproximadamente 3 millones de personas.¹

Estas enfermedades son, en general, enfermedades de baja prevalencia pero con elevada tasa de morbimortalidad, que cursan de forma crónica con deficiencias motoras, cognitivas y sensoriales que, suelen manifestarse desde el nacimiento o durante los primeros años de vida.¹

Uno de los grandes problemas de estas enfermedades es la falta de tratamiento, que entre otras cosas, se debe a:

- Desconocimiento de la enfermedad, ya que la prevalencia es tan baja que hay pocos pacientes para llegar a conocer la patología en profundidad.²
- La falta de expertos, por lo que hay muy poca investigación; al haber pocos pacientes y no disponer de variables clínicas validadas, es complicada la realización de ensayos clínicos.³
- Elevada inversión necesaria y la complejidad del proceso de desarrollo de un nuevo fármaco. Se estima que la inversión necesaria para desarrollar un medicamento huérfano es de 1500 millones de euros desde que se comienza la investigación hasta la comercialización del fármaco, por lo que a la industria farmacéutica no le sale económicamente rentable.³

Por todo ello, no hay cura para la mayoría de estas enfermedades, aunque se conoce que un buen tratamiento y cuidado médico pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes y aumentar su supervivencia.²

Otro problema de estas enfermedades es la dificultad para el diagnóstico, de la misma manera, el desconocimiento de la fisiopatología y la falta de expertos en el tema conlleva a infra diagnosticar la mayoría de estas enfermedades, llegando a diagnosticarse en estadios muy avanzados de las mismas.²

Los medicamentos indicados para estas enfermedades raras son los llamados 'medicamentos huérfanos'(MMHH), que el Reglamento 141/2000 define como aquel medicamento que se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que afecte a menos de 5 personas por cada 10.000 en la UE o que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la UE no generaría suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria. Además, son medicamentos

indicados en enfermedades para las que no existe ningún método satisfactorio alternativo o, que de existir, el tratamiento propuesto aportaría un beneficio considerable.⁴

Para tratar de fomentar el avance de estos MMHH, el Reglamento (CE) 141/2000 ya mencionado, estableció incentivos para fomentar la investigación, desarrollo y comercialización de dichos fármacos, con el fin de salvar las dificultades y apoyar su desarrollo. Posteriormente, entró en vigor el 'Reglamento (CE) 847/2000' que tiene por objeto facilitar la interpretación del reglamento anterior a los promotores potenciales, al Comité de medicamentos huérfanos y a las autoridades competentes.⁵

La Amiloidosis hereditaria por Transtiretina (hATTR) es una de las aproximadamente 7.000 enfermedades raras descritas hoy en día. Es debida a una mutación en el gen que codifica una proteína llamada Transtiretina (TTR) y es de transmisión autosómica dominante, lo que significa que con heredar una copia del gen mutado, ya sea del padre o de la madre, se padece la enfermedad.⁶

OBJETIVOS

A la hora de realizar este trabajo, se plantearon 3 objetivos:

1. La realización de una revisión bibliográfica sobre la amiloidosis hereditaria por transtiretina como enfermedad rara.
2. La descripción de las terapias dirigidas para el tratamiento de la Amiloidosis hereditaria por TTR.
3. Estudio de la seguridad y efectividad de tafamidis en los pacientes con hATTR seguidos en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se buscaron artículos originales de distintas bases de datos como Pubmed, Agencia Europea del Medicamento (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), tanto el CIMA como REEC y Clinical Trials. Además, se han visitado distintas sociedades científicas como la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos, y la Asociación Española de Amiloidosis (AMILO).

Las palabras clave que se utilizaron en la búsqueda bibliográfica fueron: Amiloidosis hereditaria por transtiretina, tratamiento de hATTR, patisiran, tafamidis e inotersen.

Para evaluar la seguridad y efectividad del fármaco tafamidis utilizado en el Hospital Clínico San Carlos en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

El estudio se realiza desde el inicio del tratamiento de los pacientes, siendo los primeros datos de 2012 y los últimos de 2019. Se incluyeron 20 pacientes tratados con tafamidis de los cuales 5 tuvieron que cambiar el tratamiento a patisiran debido a la progresión de la enfermedad. Se revisaron tanto sus historias clínicas, como informes y analíticas accesibles desde el inicio del tratamiento para estudiar la eficacia y seguridad del fármaco. Para medir dicha eficacia se emplearon dos escalas:

- NIS-LL (Neuropathy Impairment Score or the Lower Limbs: Puntuación de deterioro de la neuropatía de miembros inferiores)⁷, que se trata de una variante de la escala mNIS, la cual cuantifica el deterioro neurológico motor, sensorial y autonómico evaluando la debilidad muscular, los reflejos y la capacidad sensorial incluyendo pruebas de conducción nerviosa y función autonómica. La puntuación se sitúa entre 0 y 304, en la que una mayor puntuación indica mayor deterioro.⁸
NIS-LL evalúa los mismos parámetros que mNIS pero únicamente en los miembros inferiores. La puntuación en este caso se sitúa entre 0 y 88, en la que una mayor puntuación indica mayor deterioro.⁷
- Norfolk QoL-DN (Cuestionario de calidad de vida con neuropatía diabética), que se trata de un cuestionario de calidad de vida notificado por el paciente que incluye diferentes características de la neuropatía diabética como la función nerviosa de fibra pequeña, fibra grande, o la función neurodegenerativa, incluyendo también síntomas y actividades de la vida diaria, con puntuaciones totales de -4 y 136 donde una mayor puntuación indica peor calidad de vida.⁸

Se emplearon las aplicaciones informáticas Farmatools (módulos Pacientes Externos y Pacientes Ambulantes) y Programa Paciente de la Intranet del hospital Clínico San Carlos para la recogida de los siguientes datos: edad, sexo, fecha de diagnóstico e inicio del tratamiento, puntuación de las escalas ya mencionadas, afectación producida por la enfermedad y la progresión o no durante el tratamiento.

Aspectos éticos y legales:

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico en Enero de 2020.

Se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos asignando a cada uno de ellos un código identificador único, generado exclusivamente para los fines de estudio, el cual no incluía ningún dato que pudiese identificar al paciente. Dicho código figuraba en la hoja de recogida de datos.

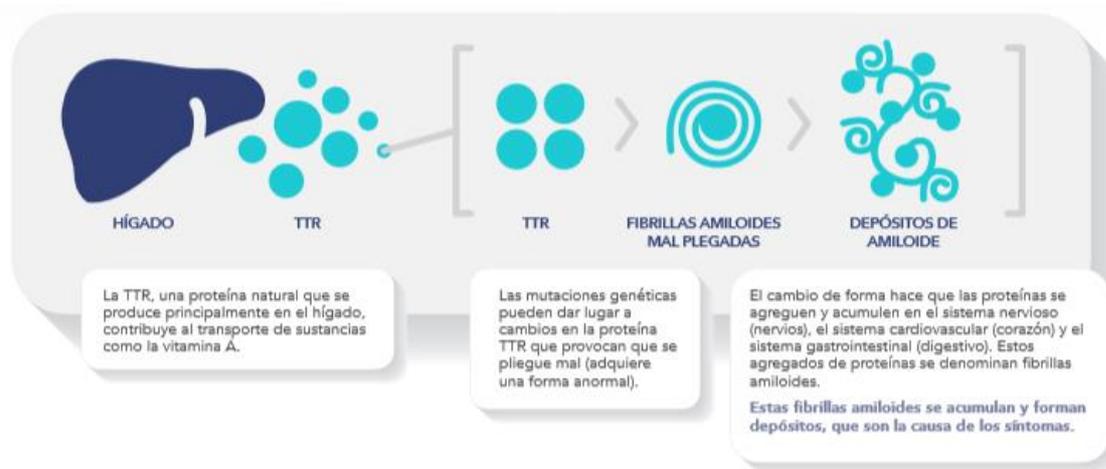
El tratamiento de los datos se ha realizado de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.⁹

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Revisión bibliográfica sobre amiloidosis hereditaria por transtiretina:

La transtiretina es una proteína plasmática, tetramérica, que participa en el transporte de tiroxina y de vitamina A. Es producida principalmente en el hígado y, en menor proporción, en la retina y en los plexos caroides.⁶

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es causada por una mutación en el gen que codifica esta proteína. Cuando la TTR está mutada, el tetrámero tiende a disgregarse en dímeros y monómeros, por lo que no se pliega correctamente, pierde la solubilidad y precipita, formando fibras capaces de acumularse en tejidos y órganos, principalmente en nervios periféricos y en el corazón, dando lugar a depósitos extracelulares de amiloides, causantes de los síntomas de la enfermedad.¹⁰



Los síntomas de la amiloidosis hereditaria por transtiretina pueden ser muy diferentes entre los distintos pacientes, incluso entre familiares.¹¹ Además, pueden no tener relación entre ellos por lo que se ve dificultado el diagnóstico, pudiendo pasar hasta 4 años desde el inicio de los síntomas hasta que se diagnostica la enfermedad, además de tener que visitar hasta más de 5 médicos especialistas.¹²

Cuando finalmente es diagnosticada, lo más probable es que los depósitos de amiloide sean lo suficientemente grandes como para comprometer el curso clínico del paciente, por lo que son necesarios métodos adecuados para el diagnóstico precoz de la enfermedad.¹²

Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 25 y los 65 años, siendo más común a partir de los 40. Los depósitos de amiloide pueden acumularse en numerosas partes del cuerpo, aunque principalmente afectan a¹¹:

- Sistema nervioso periférico, donde están los nervios que se ramifican desde cerebro y médula espinal hasta el resto del cuerpo, incluyendo brazos y piernas; provocando polineuropatías.¹¹
- Sistema cardiovascular, que transporta la sangre por las venas y distribuye el oxígeno a las células del cuerpo, provocando miocardiopatías.¹¹
- Sistema neurovegetativo, donde están los nervios que conectan el cerebro y la médula espinal con otros órganos como el corazón o el estómago, provocando distonía neurovegetativa pudiendo afectar a funciones corporales involuntarias.¹¹

Los síntomas de la polineuropatía periférica incluyen hormigueo, entumecimiento, sensación de quemazón, pérdida de sensibilidad a la temperatura o debilidad, sobretodo en pies y manos; o puede cursar con el síndrome del túnel carpiano.^{11,12}

Si afecta al sistema cardiovascular, la miocardiopatía puede cursar con aumento de fatiga, mareos, dificultad para respirar, dolor en el pecho o sentir palpitaciones y el ritmo cardíaco anormal.^{11,12}

La distonía neurovegetativa puede manifestarse con síntomas como infecciones urinarias, sudoración excesiva, disfunción sexual, náuseas, vómitos, diarreas o estreñimiento severo, pérdida de peso involuntaria o incluso con mareos al ponerse de pie.^{11,12}

Aunque la afectación a estos tres sistemas sea la más habitual, la hATTR puede afectar a otras zonas como al sistema ocular provocando glaucoma, visión borrosa, desprendimiento de retina, o incluso anomalías de la pupila o de los vasos sanguíneos del blanco del ojo.¹¹

En función de los síntomas motores del paciente, la enfermedad se divide en 3 estadios:

- ESTADIO 1. Donde la enfermedad se limita a las extremidades inferiores. El paciente camina sin ningún tipo de apoyo¹³ aunque experimente una debilidad leve en los extensores largos de los dedos.¹⁴
- ESTADIO 2. Donde la enfermedad ha progresado y los síntomas motores en extremidades inferiores causan amiotrofias distales. Además, los músculos de las manos empiezan a ser débiles e inútiles.¹³ El paciente está discapacitado, pero todavía puede moverse, aunque con ayuda.¹⁴
- ESTADIO 3. Es la forma más avanzada de la enfermedad, el paciente presenta una gran discapacidad motora, necesita silla de ruedas, o incluso no se mueve de la cama. La debilidad es generalizada en todo el cuerpo y tienen ausencia total de reflejos o movimientos involuntarios.¹³

No es una única mutación la causante de la enfermedad, si no que las mutaciones pueden ser de muchos tipos. La primera que se reportó y que hoy en día sigue siendo la más frecuente, es la sustitución de una guanina por una adenina en el gen de TTR, lo que provoca una síntesis incorrecta de la transtiretina en la que está sustituida una valina por una metionina en la posición 30 de la cadena peptídica (Val30Met). Esta mutación provoca la clásica polineuropatía y fue descrita por el Dr. Mário Corino da Costa Andrade; por eso, la hATTR es también conocida como polineuropatía amiloide familiar (PAF) o enfermedad de Andrade. Sin embargo, actualmente se conocen más de 120 mutaciones diferentes capaces de causar esta enfermedad, y se ha observado que además de afectación neurológica, en más de la mitad de los casos hay afectación cardíaca.⁶

La mutación Val30Met es la más estudiada y suele provocar una polineuropatía simétrica, ascendente y sensitivo-motora, que comienza en miembros inferiores, y que puede ir acompañada de disautonomía con hipotensión ortostática, disfunción eréctil, síntomas gastrointestinales...¹⁵

Otra mutación que destaca es Val122Ile por su prevalencia, sobretodo en afroamericanos, que aunque suelen permanecer asintomáticos, se ha asociado a un 47% de aumento de riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca.¹⁶

Otras 14 mutaciones de TTR se manifiestan con un cuadro predominantemente cardíaco. 8 de ellas con fenotipo exclusivamente cardíaco y otras como V20Ile, E42G, Q92K o T60A, están asociadas con una aparición tardía de la enfermedad.^{17,18}

Como la transtiretina es sintetizada en el hígado, la primera forma de eliminar sus precursores, utilizada desde 1990, es el trasplante hepático, que puede ir acompañado o no, del trasplante cardíaco.⁶

Muchos pacientes se han sometido al trasplante hepático y la tasa de supervivencia de pacientes con mutación Val30Met y afectación, sobretodo neurológica, es más del 50% a los 20 años. Estos buenos resultados se basan en la selección de pacientes en los que se realiza

el trasplante; son pacientes jóvenes, con mutación Val30Met y que se encuentran en los primeros estadios de la enfermedad.⁶ Sin embargo, los síntomas cardíacos, oculares y del sistema nervioso central parecen no mejorar tras el trasplante¹³, añadido a la escasez de donantes, la inmunosupresión a la que hay que someter a los pacientes y los malos resultados descritos en pacientes con mutaciones distintas a Val30Met, ha impulsado el estudio de distintos fármacos para tratar la enfermedad. Además, tras la realización del trasplante hepático se produce una acumulación progresiva de transtiretina nativa, que tampoco es beneficiosa.⁶

En los últimos años se han hecho muchos progresos gracias al impulso de estudio del tratamiento de la enfermedad, llegando a describirse distintas terapias dirigidas basadas en 3 estrategias^{6,16}:

- Suprimiendo la síntesis de precursores amiloides, realizando trasplante hepático, o con silenciadores genéticos como patisirán e inotersén
- Estabilizando el tetrámero de transtiretina para evitar la disociación en dímeros y monómeros. Para ello, se utiliza tafamidis, diflunisal y tolcapona.
- En última instancia, eliminando los depósitos ya generados. Para ello se utilizan antibióticos como doxiciclina o la asociación doxiciclina-TUDCA (ácido tauroursodesoxicólico).

Figura⁶

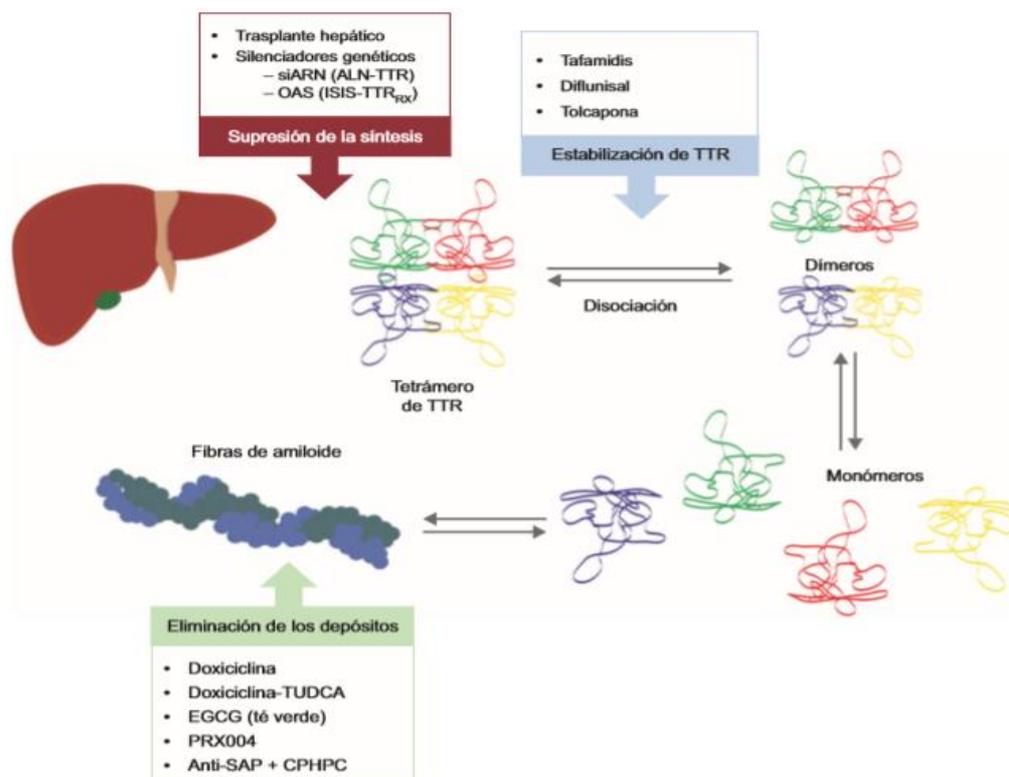


Figura 6. Terapias específicas en amiloidosis cardíaca por transtiretina y sus principales dianas. AntiSAP + CPHPC: anticuerpo frente al componente sérico P amiloide + ácido (R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic; EGCG: epigallocatequina-3 galato; OAS: oligonucleótidos antisentido; siARN: ARN de interferencia; TTR: transtiretina; TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico.

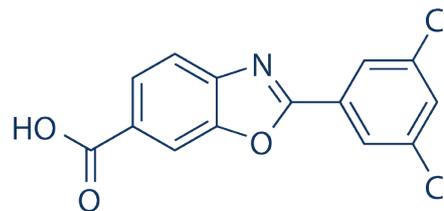
Descripción de las terapias dirigidas para el tratamiento de hATTR:

Entre estos nuevos fármacos se encuentran las terapias dirigidas, como inotersen, patisiran o tafamidis.

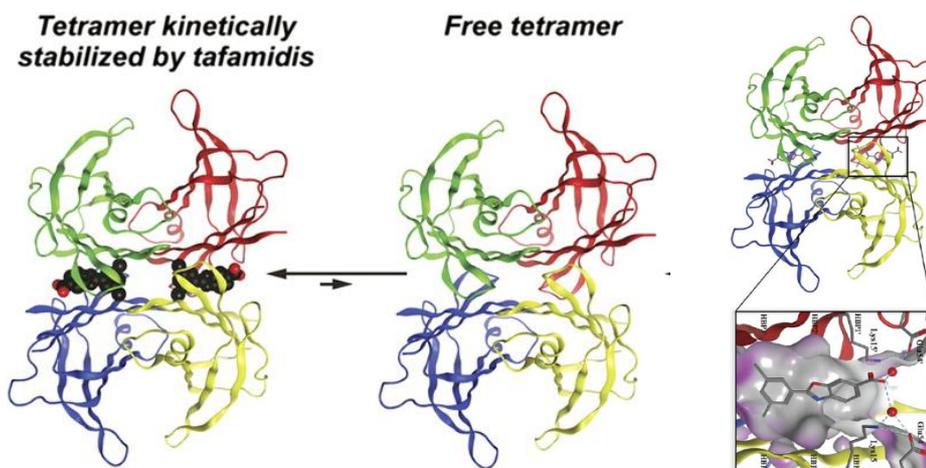
- Tafamidis fue el primer MMHH autorizado para tratar la hATTR. Estructuralmente es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del benzoxazol, aunque carece de dicho efecto, que actúa estabilizando la transtiretina.¹⁹

Es el principio activo del medicamento Vyndaqel®, presentado en forma de cápsulas blandas, e indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina para adultos con sintomatología en estadio I.²⁰

En 2011, la Agencia Europea del Medicamento aprobó tafamidis como medicamento huérfano para retrasar la alteración neurológica periférica en pacientes adultos con PAF, aunque fue autorizado en 'circunstancias excepcionales', lo que significa que no se conoce toda la información del medicamento, por lo que el laboratorio debe notificar nuevos datos y la EMA revisa anualmente toda la información nueva disponible.²¹



Su mecanismo de acción se basa en su unión específica a los receptores de tiroxina presentes en el tetrámero natural de la proteína, lo cual lo estabiliza cinéticamente evitando así la disociación en monómeros, con lo que consigue retrasar la progresión neurológica que provoca la enfermedad.¹⁹



La dosis recomendada de tafamidis es de 20 mg por vía oral una vez al día. Puede tomarse con o sin alimento y se recomienda tomar la medicación siempre a la misma hora.²⁰

La eficacia y seguridad de este medicamento se estudió en un estudio pivotal, el estudio Fx-005, realizado por Pfizer y que comenzó el 8 de diciembre de 2006 y se terminó el 17 de diciembre de 2012.⁷

·Perfil de seguridad:

Los efectos adversos más comunes producidos por tafamidis según el estudio pivotal Fx-005 son diarrea, dolor de estómago o abdominal, dolor en extremidades, infección vaginal en las mujeres e infección del tracto urinario, que puede manifestarse como dolor o sensación de quemazón al orinar o un aumento en la frecuencia de querer orinar.²²

Todas ellas son reacciones adversas que no ponen en peligro la vida del paciente. La incidencia de reacciones adversas graves fue muy baja, tanto en el brazo de tafamidis como en el de placebo, y las reacciones adversas que conllevaron a una reducción de dosis con tafamidis fueron reacciones relacionadas con la enfermedad de base o la historia médica.¹³

·Eficacia:

El estudio Fx-005 se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para estudiar la seguridad y eficacia de la administración de 20 mg de tafamidis vía oral durante 18 meses, a pacientes con amiloidosis por transtiretina.⁷

Se aleatorizaron 128 pacientes, todos de ellos de entre 18 y 75 años, con la mutación Val30Met de la TTR confirmada y afectación neuropática y/o autonómica. 65 de ellos recibieron 20 mg de tafamidis oral una vez al día y 63 recibieron placebo aunque no todos terminaron los 18 meses de estudio; lo terminaron 45 pacientes con tafamidis y 42 con placebo.¹³

La mayoría de los que no terminaron el estudio, tanto del brazo de tafamidis como del de placebo, fue por cirugía programada de trasplante hepático¹³ aunque 4 pacientes tratados con tafamidis y otros 3 con placebo abandonaron el estudio por sufrir efectos adversos graves, no asociados a la medicación, si no a la propia patología.⁷

Las principales medidas de eficacia fueron el porcentaje de respondedores en la escala NIS-LL (escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores) considerando respondedores a aquellos que disminuyen al menos 2 puntos la puntuación de la escala en comparación con la basal, lo que significa una mejora o estabilización de la progresión de la enfermedad, y el cambio en el cuestionario Norfolk QoL-DN (calidad de vida en neuropatía diabética).¹³

En este estudio se realizaron dos análisis de eficacia, un primero en el que se evaluó a todos los participantes del estudio y donde se consideraron no respondedores de NIS-LL a los pacientes que no terminaron los 18 meses de estudio; y un segundo análisis en el que se evaluó a los pacientes que terminaron el estudio.⁷

En el primer análisis no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, tafamidis y placebo, ni en la escala NIS-LL ni en el cuestionario Norfolk QoL-DN, mientras que en el segundo análisis sí que se observaron mejoras estadísticamente

significativas del grupo de pacientes tratados con tafamidis frente al grupo de pacientes tratados con placebo a los 18 meses de estudio.²¹

De los 45 pacientes tratados con tafamidis, el 60% fueron respondedores en la escala NIS-LL frente al 38,1% de pacientes de los 42 tratados con placebo que fueron respondedores¹³, lo que indica que la función nerviosa de los pacientes o mejoró o se mantuvo estable, es decir, se detuvo la progresión de la enfermedad.²¹

Así mismo, teniendo en cuenta que la puntuación del cuestionario de calidad de vida de Norfolk QoL-ND se sitúa en -2 (mejor calidad de vida) y +138 (peor calidad de vida), los resultados de este cuestionario mostraron una mejora absoluta de 8,8 puntos en dicha escala.¹³

Los dos siguientes medicamentos son terapias génicas que no actúan estabilizando la transtiretina, si no que inhiben su síntesis.

- Inotersen es el principio activo del medicamento Tegsedi®, el cual está indicado para el tratamiento de la polineuropatía causada por amiloidosis hereditaria por transtiretina, en adultos que se encuentren en estadio I o estadio II de la enfermedad.²³ Se trata de un oligonucleótico antisentido de segunda generación, es decir, modificado químicamente, que inhibe la producción de transtiretina en el hígado.²⁴

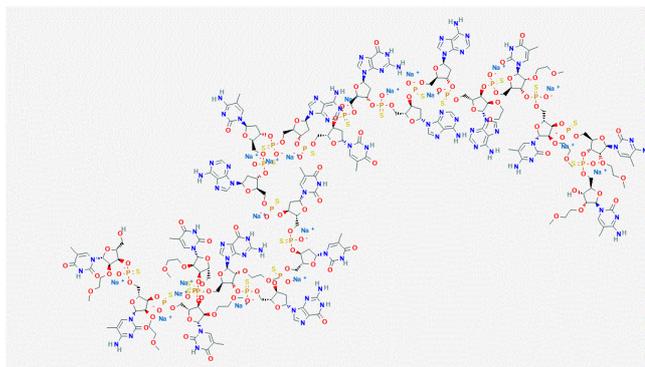
En julio de 2018, inotersen fue aprobado por la Comisión Europea para su uso en adultos con polineuropatías en estadio I y II. Más tarde, en octubre de 2018, la FDA y el Ministerio de Salud de Canadá también aprobaron su uso para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria (hATTR) en adultos en Estados Unidos y en Canadá.²⁵

Se trata de una jeringa precargada que contiene 284 mg de inotersen y se administra vía subcutánea 1 vez a la semana. Para que la administración sea regular, los pacientes deben recibir la dosis el mismo día todas las semanas.²³

Se debe conservar el medicamento en nevera, dejándolo a temperatura ambiente el día de la inyección. La zona de inyección debe rotar entre la parte superior del muslo, la parte externa del brazo o la zona del abdomen.²³



Tras su administración, se dirige específicamente al hígado, donde se une al ARN mensajero de la TTR, provocando su degradación, con lo que impide la síntesis de la proteína, tanto de su forma normal como de la anómala.²⁴



·Perfil de seguridad:

Durante todo el tratamiento con inotersen, los pacientes deben tomar vitamina A como suplemento vía oral ya que al inhibir la síntesis de transtiretina, se reducen los niveles séricos de dicha vitamina,²³ lo que puede ocasionar alteraciones en la visión, sobre todo por la noche o en sitios con poca luz, lo que se conoce como ceguera nocturna. El médico especificará a cada paciente la cantidad de vitamina A que debe tomar y no debe sobrepasarse.²⁶

Además de la disminución sérica de vitamina A, se han notificado distintas reacciones adversas durante el tratamiento con inotersen, entre las que destacan, de mayor a menor prevalencia:²³

-Reacciones en la zona de inyección como dolor, hinchazón, eritema, prurito o hematomas, además de trastornos generales como escalofríos o edema periférico.

-Trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos.

-Trastornos del sistema nervioso como cefalea, o de la sangre y sistema linfático, presentados como anemia en la mayoría de los pacientes, y en mucha menor proporción se produce trombocitopenia por disminución en el recuento de plaquetas.

Aunque solo haya habido un 10% de casos de reducción del número de plaquetas, así como de episodios de trombocitopenia, siguen siendo reacciones adversas muy frecuentes en el tratamiento con inotersen, además de una de las más graves.

Por ello, se tiene que controlar el recuento de plaquetas cada 2 semanas desde el comienzo del tratamiento, y en caso de interrupción del mismo, se debe seguir controlando cada 8 semanas.²³ A pesar de estos controles, hay que acudir al médico en caso de notar algún síntoma o signo de hemorragia prolongada como algún hematoma, hemorragias nasales, sangrado en la parte blanca del ojo, sangre en orina o heces; así como si siente rigidez en la nuca o dolor de cabeza severo.²⁷

En caso de disminución en el recuento de plaquetas, se debe ajustar la frecuencia de los controles con el médico así como la frecuencia de administración de inotersen.²³

-Trastornos renales y urinarios presentados en la mayoría de los casos como glomerulonefritis o deterioro de la función renal, otra de las reacciones más graves. Por ello, se debe controlar cada 3 meses la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) así como la proteinuria (cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo)) durante el tratamiento, y en caso de interrupción del mismo, seguir controlando estos valores durante 8 semanas. En caso de confirmación de glomerulonefritis en alguno de esos controles, se debe interrumpir el tratamiento con inotersen de forma permanente, y empezar cuanto antes con tratamiento inmunosupresor e incluso el paciente puede resultar diálisis-dependiente.^{23,26}

·Eficacia:²⁸

En cuanto a estudios realizados en dicho fármaco, destaca uno realizado por Ionis Pharmaceuticals para evaluar la eficacia y la seguridad de inotersen durante 65 semanas a 173 pacientes con PAF en estadio I avanzado o en estadio II temprano. No todos tenían la misma mutación si no que se estudiaron pacientes con 12 mutaciones distintas.

Este estudio se comenzó en marzo de 2013 y terminó en noviembre de 2017. Se trata de un estudio doble ciego aleatorizado con inotersen y placebo administrados vía subcutánea 3 veces la primera semana, y después, una vez a la semana durante 64 semanas.

Aunque en un principio eran 113 pacientes, uno no llegó a administrarse la primera dosis por lo que a 112 pacientes se les administró 300 mg de inotersen durante el estudio, de los cuales completaron el estudio 87 y no lo terminaron 26 por distintas razones; 16 de ellos por efectos adversos y 2 de ellos por progresión de la enfermedad. A los otros 60 pacientes se les administró placebo durante el estudio, y lo completaron 52; de los 8 que no lo completaron, 3 de ellos fue por progresión de la enfermedad y otros 3 por voluntad propia.

A los 8 meses se obtuvieron los primeros resultados, en los cuáles los pacientes tratados con inotersen obtuvieron una mejora significativa en comparación con los pacientes tratados con placebo, resultados que continuaron igual a lo largo de los 15 meses que duró el estudio. Estos resultados se basaron en los valores de las escalas mNIS y el cuestionario Norfolk QoL-ND, y en los efectos adversos sufridos por ambos grupos de pacientes.

En base a esto se vieron beneficios por parte de los pacientes tratados con inotersen en la afectación nerviosa, con mejoras significativas en la capacidad para andar así como en el sentido del tacto, e incluso un 36% de los pacientes manifestaron mejoría en las funciones nerviosas en comparación con el principio del estudio, lo que significa que inotersen detuvo el progreso de la enfermedad.

También se manifestaron mejoras significativas en tareas básicas como caminar, ir a trabajar sin necesidad de apoyo o el control sobre su vejiga.

Por lo tanto y como consecuencia de la mejoría en dichas capacidades, estos pacientes manifiestan una mejor calidad de vida, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

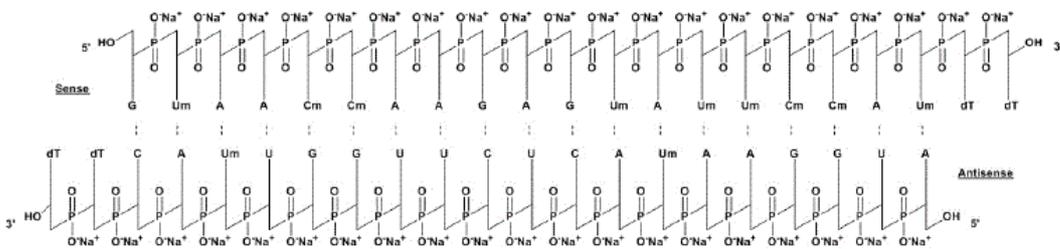
- Patisiran, el principio activo de Onpatro[®], actúa también inhibiendo la síntesis de transtiretina hepática. Es un pequeño ARN de interferencia (siARN) bicatenario formulado como nanopartículas lipídicas para introducir el siARN mayoritariamente en los hepatocitos, primera fuente de secreción de TTR.^{8,29} Está indicado para pacientes adultos con polineuropatía en estadio I o en estadio II causada por amiloidosis hereditaria por transtiretina.²⁹

Esta estrategia terapéutica de reducción de TTR naturales y mutantes por la administración de RNAi en el hígado fue apoyada por los beneficios conocidos de la reducción de los niveles de TTR mutante en pacientes con previo trasplante de hígado, y por los datos que demuestran mejoras en la patología y en los resultados clínicos al reducir los niveles de la proteína amiloidogénica.³⁰

Patisiran fue designado como medicamento huérfano el 15 de abril de 2011, pero no es hasta agosto de 2018 cuando es aprobado por la FDA de EEUU y la Comisión Europea.³¹



8



Una vez administrado vía parenteral, patisiran llega al hígado y aborda de forma específica una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de todas las TTR, tanto naturales como mutantes. Con ello, consigue detener la traducción del ARNm por lo que inhibe la síntesis de la proteína y consigue limitar la progresión de la enfermedad.^{8,29}

La dosis recomendada de Patisiran depende del peso corporal, en pacientes con peso corporal menor de 100Kg, la dosis recomendada es de 300 microgramos por Kg de peso (0,3mg/Kg), mientras que en pacientes con peso corporal mayor de 100Kg la dosis máxima recomendada es 30.000 microgramos (30mg); y se administra por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.^{29,32}

·Perfil de seguridad:

Con este medicamento existe alto riesgo de sufrir reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), la mayoría de pacientes las padecen en las dos primeras perfusiones, siendo las más comunes el dolor de espalda, rubor, náuseas, dolor abdominal, disnea y cefalea.^{33,34}

Para reducir dicho riesgo, al menos 60 minutos antes de la perfusión, se les debe administrar a los pacientes:²⁹

- un corticosteroide intravenoso como dexametasona o algún equivalente.
- paracetamol vía oral.
- un bloqueante H1 intravenoso como difenhidramina o algún equivalente.
- un bloqueante H2 intravenoso como ranitidina o algún equivalente.

Si el paciente tolera adecuadamente patisiran y no sufre reacciones relacionadas con la perfusión al menos durante 3 perfusiones sucesivas, se puede disminuir la dosis de corticosteroide hasta un mínimo de 5mg de dexametasona o equivalente. Así mismo, si por alguna razón no es posible administrar los medicamentos vía intravenosa, se pueden administrar otros equivalentes vía oral.³²

Además, algún paciente puede necesitar un aumento de dosis de estos medicamentos para reducir dichas reacciones.³³

Al reducir la TTR en suero, el tratamiento con este fármaco produce una reducción en los niveles séricos de Vit A, por ello, es necesario que los pacientes tomen suplementos orales de al menos 2500UI de dicha vitamina al día para reducir riesgos de toxicidad ocular debido a dicha deficiencia.²⁹

·Eficacia:

Uno de los estudios a destacar realizados con patisiran es uno realizado por Alnylam Pharmaceuticals, que se comenzó en noviembre de 2013 y terminó en agosto de 2017, y en el que intervinieron 225 participantes.^{35,36}

Se trata de un estudio en fase 3, doble ciego aleatorizado con placebo y patisiran, que se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad del fármaco en adultos con amiloidosis por transtiretina.³⁶ Entre los 225 pacientes, había 39 mutaciones diferentes de la TTR; las más frecuentes eran la V30M, la A97S, la T60A, la E89Q y la S50R. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentaban la mutación V30M y síntomas de inicio temprano, es decir, antes de los 50 años.²⁹

Del total de los 225 participantes del estudio, 148 fueron tratados con 0,300 mg/kg de patisiran intravenoso cada 3 semanas, mientras que a los 77 restantes se les administró placebo, durante 18 meses. El 93% de los pacientes tratados con patisiran, y solo el 62% de los pacientes tratados con placebo llegaron a los 18 meses de tratamiento asignado.^{29,36}

Entre los resultados publicados a los 18 meses de estudio, cabe destacar los obtenidos a partir de la escala mNIS y la escala Norfolk QoL-DN, que miden la alteración de la neuropatía y la calidad de vida, respectivamente.⁸

Los pacientes que recibieron patisiran mostraron mejores resultados en los síntomas, incluyendo la polineuropatía, desempeño de las actividades diarias, la calidad de vida y el estado nutricional deambulatorio, entre otros, con una disminución media de 6 puntos (de 81 a 75 puntos aproximadamente) medidos por mNIS; mientras que se notó un aumento medio de 28 puntos en los pacientes tratados con placebo (de 75 a 101 puntos aproximadamente), lo que indica un empeoramiento en la lesión nerviosa de estos pacientes.³⁶

Además, el 51% de los pacientes tratados con patisiran mostraron una mejoría en la calidad de vida medida por el cuestionario Norfolk QoL-DN, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con placebo.⁸

Estudio de la seguridad y efectividad de tafamidis en los pacientes con hATTR seguidos en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC):

Se identificaron 20 pacientes que padecen amiloidosis hereditaria por transtiretina en estadio I y que están siendo tratados con tafamidis en el HCSC.

Entre estos 20 pacientes, 8 son mujeres y 12 hombres, con edades comprendidas entre los 39 y 89 años, siendo la media 66 años. El 65% de ellos, es decir, 13 pacientes, tienen la mutación Val30Met, mientras que el 35% restante tiene una mutación diferente.

En 5 de los pacientes no se encontraron ni la escala NIS-LL ni el cuestionario Norfolk QoL-ND en sus historias clínicas, pero a pesar de no disponer de estos datos, gracias a los informes clínicos, se pudo saber que 2 de ellos tuvieron que cambiar de tratamiento debido a la progresión de la enfermedad, uno de ellos comenzó con diflunisal, estabilizador de la TTR; y el otro comenzó con patisiran.

A continuación se muestran los valores de la escala NIS-LL así como del cuestionario Norfolk QoL-ND de los 15 pacientes, que desde el inicio de tratamiento con tafamidis, se les evaluó la progresión con estas variables, recogidas durante sus revisiones en el hospital.

Algunos de ellos tienen un solo valor, recogido en una visita, mientras que otros tienen valores de revisiones sucesivas, dónde podemos observar la evolución de la puntuación de las escalas.

PACIENTES CON TAFAMIDIS (n=15)	NIS-LL (Evolución de la puntuación en cada visita)	Norfolk QoL-ND (Evolución de la puntuación en cada visita)
PACIENTE 1	1	4-5
PACIENTE 2	0-0	7-1
PACIENTE 3	61-40	44-33
PACIENTE 4	7	8
PACIENTE 5	64,25-56-42	64-56-45
PACIENTE 6	27	30
PACIENTE 7	27-21	33-30

PACIENTE 8	9-4-2	63-52-51
PACIENTE 9	18-9-6	10-6-5
PACIENTE 10	6	5
PACIENTE 11	0	
PACIENTE 12	31-8-15	36-28
PACIENTE 13	49-44,25-33	33-29-41
PACIENTE 14	40-35-28-40-52-60	59-40-25-25-50-14
PACIENTE 15	40-18-19-47	47-68-39-65

Como podemos observar, los valores de los 12 primeros pacientes expuestos en la tabla van mejorando en cada revisión médica, lo que significa que el tratamiento con tafamidis mejora su calidad de vida así como su función neuromuscular evaluando la debilidad, los reflejos y la capacidad sensorial.

Los 3 últimos pacientes, aunque en alguna visita mejoren los valores de las escalas, muestran una progresión de la enfermedad ya que las puntuaciones empeoran, indicando un cambio de estadio de la enfermedad, de estadio I a estadio II. Por ello, los pacientes 13 y 14 comenzaron tratamiento con patisiran, y el paciente 15 se encuentra a la espera de autorización para comenzar tratamiento con el mismo.

En cuanto al perfil de seguridad de tafamidis en este estudio, ningún paciente ha sufrido reacciones adversas graves ni que les haya obligado a suspender el tratamiento.

Por otro lado, en cuanto a la eficacia valorada en este estudio, 15 pacientes continúan en tratamiento con tafamidis al no objetivarse progresión de la enfermedad tras 1 o más años de tratamiento, mientras que los otros 5 pacientes estudiados sí que tuvieron que cambiar de tratamiento por progresión de la enfermedad.

CONCLUSIONES

-La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad rara, de base genética causada por una mutación en el gen de la transtiretina, que provoca que ésta no se pliegue correctamente y precipite en forma de fibras de amiloides, que se acumulan en distintos tejidos y órganos.

Los síntomas de la enfermedad no son específicos ya que la mayoría se manifiestan como debilidad, pérdida de sensibilidad, problemas en la marcha, signos neurodegenerativos o cardiovasculares, lo que dificulta y retrasa su diagnóstico, y por lo tanto, su tratamiento.

-Antiguamente, la única estrategia de tratamiento para limitar dicha proteína era el trasplante hepático, y, aunque tenía beneficios, tenía muchas limitaciones, por lo que surgió la necesidad de investigar otros tratamientos.

Así surgieron las terapias dirigidas que hoy en día son la base del tratamiento de esta enfermedad.

Las tres terapias dirigidas, tafamidis desde 2011 estabilizando la TTR, e inotersen y patisiran desde 2018 inhibiendo la síntesis de la misma, han demostrado ser medicamentos seguros y eficaces, tanto para disminuir la concentración de proteína amiloidogénica, como en mejorar la calidad de vida de los pacientes retrasando la progresión de la enfermedad.

-A modo de comparativa entre el estudio realizado en el HCSC y el estudio pivotal Fx-005 sobre la seguridad y eficacia de tafamidis cabe destacar que:

1. En el HCSC, ningún paciente tuvo que suspender o cambiar de tratamiento por sufrir reacciones adversas relacionadas con la medicación, lo que coincide con los resultados obtenidos en el estudio pivotal Fx-005.
2. En cuanto a eficacia, el 60% de los pacientes, es decir, 12 de los pacientes estudiados en el HCSC, manifestaron mejoría de los síntomas lo que significa que tafamidis logra detener la progresión de la enfermedad, lo que también coincide con el 60% de respondedores de la escala NIS-LL, que se obtuvo en los resultados del estudio pivotal Fx-005.

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos concluir que tafamidis es un medicamento seguro y con 60% de eficacia limitando el progreso de la amiloidosis por transtiretina y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad MR, Aibar MP, Larrode I. Enfermedades Raras y Medicamentos Huerfanos. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
2. Orphanet: About rare diseases. (s.f.). Recuperado 25 octubre, 2019, de https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN+
3. Orphanet: Sobre los medicamentos huérfanos. (s.f.). Recuperado 3 noviembre, 2019, de https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES
4. BOE.es - Documento DOUE-L-2000-80074. (2000, 22 enero). Recuperado 25 octubre, 2019, de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2000-80074>
5. BOE.es - Documento DOUE-L-2000-80679. (2000, 28 abril). Recuperado 3 noviembre, 2019, de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2000-80679>
6. González-López, E., López-Sainz, Á., & Garcia-Pavia, P. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Revista Española de Cardiología*, 70(11), 991–1004. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.018> <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-tratamiento-amiloidosis-cardiaca-por-articulo-S0300893217303500>
7. Pfizer. (2012). Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis. Identifier: NCT00409175 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00409175?term=tafamidis&rslt=With&cond=amyloidosis&draw=2&rank=3>
8. Clinical trials Arena. Onpattro (patisiran) for the Treatment of Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis in Adults.
9. BOE. (2018, 5 diciembre). BOE.es - Documento BOE-A-2018-16673. Recuperado 29 noviembre, 2019, de <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
10. Alnylam Pharmaceuticals. (2019). Do you know what causes hATTR amyloidosis? Recuperado 5 noviembre, 2019, de <https://www.hattrbridge.com/about-hattr-amyloidosis/cause>

11. Alnylam Pharmaceuticals. (2019). What are the symptoms of hATTR amyloidosis? Recuperado 5 noviembre, 2019, de <https://www.hattrbridge.com/about-hattr-amyloidosis/symptoms>
12. Akcea Therapeutics. (2019, 3 septiembre). Transthyretin Amyloidosis - Akcea Therapeutics. Recuperado 10 noviembre, 2019, de <https://akceatx.com/our-programs/transthyretin-amyloidosis/>
13. Bosch, M. T., Buades, J., & Casanovas, C. (2014a). *Informe Posicionamiento Terapéutico PT-Tafamidis/V1/22072014*. Recuperado de <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tafamidis-vyndaqel-GCPT.pdf>
14. López Rubiano, M. J., Castro Méndez, A., & Algaba del Castillo, J. (2017). Análisis descriptivo de diversos aspectos podológicos en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar: serie de casos. *Revista Española de Podología*, 28(2), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.repod.2017.05.001>
15. Baudes Reinés, J., & Andreu Serra, H. (2000). Amiloidosis familiar hereditaria. *Gastroenterología y Hepatología*, 23(3), 144–148. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-amiloidosis-familiar-hereditaria-9807>
16. The National Amyloidosis Centre. (s.f.). ATTR Amyloidosis. Recuperado 20 noviembre, 2019, de <https://www.amyloidosis.org.uk/about-amyloidosis/hereditary-systemic-amyloidosis/introduction-to-attr-amyloidosis/>
17. Augustin, S., Llige, D., Andreu, A., González, A., & Genescà, J. (2007). Familial amyloidosis in a large Spanish kindred resulting from a D38V mutation in the transthyretin gene. *European Journal of Clinical Investigation*, 37(8), 673–678. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01836.x>
18. Kristen, A. V., Ehlermann, P., Helmke, B., Hund, E., Haberkorn, U., Linke, R. P., . . . Dengler, T. J. (2007). Transthyretin valine-94-alanine, a novel variant associated with late-onset systemic amyloidosis with cardiac involvement. *Amyloid*, 14(4), 283–287. <https://doi.org/10.1080/13506120701616383>
19. Bulawa, C. E., Connelly, S., DeVit, M., Wang, L., Weigel, C., Fleming, J. A., . . . Labaudiniere, R. (2012). Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(24), 9629–9634. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121005109>
20. AEMPS. FICHA TECNICA VYNDAQEL 20 MG CAPSULAS BLANDAS. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT_11717001.html#1-nombre-del-medicamento
21. EMA. (2016). Vyndaqel. Tafamidis. Recuperado 10 enero 2020 de https://www.ema.europa.eu/documents/overview/vyndaqel-epar-summary-public_es.pdf
22. AEMPS. (2016). PROSPECTO VYNDAQEL 20 MG CAPSULAS BLANDAS. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/11717001/P_11717001.html
23. AEMPS. (2018). FICHA TECNICA TEGSEDI 284 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. Recuperado 8 diciembre, 2019, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181296002/FT_1181296002.html

24. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., . . . Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716793>
25. Gales, L. (2019). Tegsedi (Inotersen): An Antisense Oligonucleotide Approved for the Treatment of Adult Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Pharmaceuticals*, 12(2), 78. <https://doi.org/10.3390/ph12020078>
26. Akcea Therapeutics Inc. (2019). TEGSEDI. Recuperado 8 diciembre, 2019 de <https://tegsedi.com/>
27. Multum, C. (2018). Inotersen. Recuperado 8 diciembre, 2019 de <https://www.drugs.com/mtm/inotersen.html>
28. Ionis Pharmaceuticals Inc. (2019). Study: Efficacy and Safety of Inotersen in Familial Amyloid Polyneuropathy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01737398>
29. AEMPS. (2018). FICHA TECNICA ONPATTRO 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181320001/FT_1181320001.pdf
30. Adams, D., Koike, H., Slama, M. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 15, 387–404 (2019)
31. Tolosa, A. (2018). La FDA aprueba una terapia basada en ARN de interferencia para tratar una enfermedad rara. *Genética médica news*. Recuperado de https://genotipia.com/genetica_medica_news/onpattro-fda/
32. AEMPS. (2018). Guía sobre la administración domiciliar de Onpattro para el profesional sanitario. Recuperado 20 diciembre, 2019 de <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1495>
33. Alnylam Pharmaceuticals. Onpattro (patisiran). Dosing and preparation. Rescuperado 20 diciembre 2019 de <https://www.onpattrohcp.com/dosing-preparation>
34. EMA. (2018). New medicine for hereditary rare disease. Recuperado 8 enero 2020 de <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-hereditary-rare-disease>
35. Alnylam Pharmaceuticals. Clinical trials. Patisiran (hATTR AMYLOIDOSIS). APOLLO-Phase 3 study. Recuperado 8 enero 2020 de <https://www.alnylam.com/alnylam-rnai-pipeline/clinical-trials/>
36. Alnylam Pharmaceuticals. (2018). APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. Identifier: NCT01960348. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01960348?term=alnylam&phase=2>