



ENCUENTRO CON EXPERTOS 7

MEDICINA DE PRECISIÓN: ¿QUÉ ESPERAR EN CARDIOLOGÍA?

MIGUEL ANGEL RODRIGUEZ SAGRADO

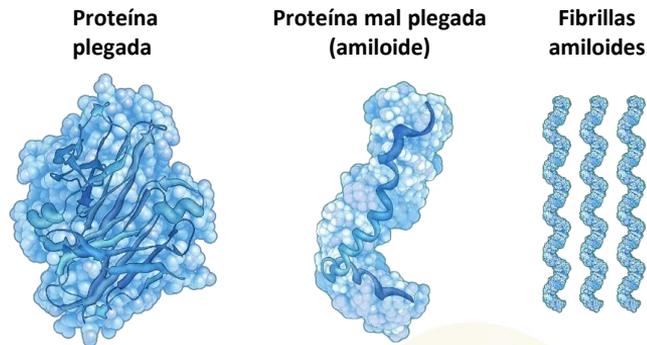
Jefe de Sección Servicio de Farmacia

CONFLICTO DE INTERESES

- He realizado actividades remuneradas para Abbvie, Advanz, Astellas, Amgen, Astra Zeneca, Biogen, Boehringer Ingelheim, Ever Pharma, Galapagos, Gilead, GSK, Intercept, Janssen, Leo Pharma, Lundbeck, MerckSerono, MSD, Novartis, Roche, Sandoz, Serono, Tesaro, UCB, Vertex y ViiV.
- Los donantes no han influido, más allá de los aspectos formales, a la elaboración y comunicación de los resultados científicos ni ponencias

¿Qué es la amiloidosis?

Enfermedad de depósito, consecuencia del acúmulo extracelular de fibras que proceden de proteínas con una estructura inestable que se pliegan, agregan y terminan depositándose



DISFUNCIÓN DE
DISTINTOS ÓRGANOS Y
SISTEMAS



Cadenas
ligeras

TTR

Fibrinógeno

Apolipoproteína
A

Componente
sérico A

Amiloidosis cardíaca: cuando el corazón es el principal afectado

- Enfermedad de depósito que resulta en una **miocardiopatía restrictiva infiltrativa** (muchas veces con diagnóstico erróneo de cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica o IC con FEVI preservada)¹⁻³
- La **amiloidosis por cadenas ligeras (AL)** y la **amiloidosis por transtiretina (ATTR-CM)** son los dos principales tipos de amiloidosis que afectan el corazón³
- La amiloidosis cardíaca es una **patología progresiva, de mal pronóstico y de pobre calidad de vida**⁴

Supervivencia



3,6 años
ATTRwt⁵

2,5 años
ATTRv⁵

<6 meses
AL⁶

tras diagnóstico sin tratamiento

Visitas hospitalarias en los 3 años previos al diagnóstico



17

(hospitalizaciones, urgencias y consultas ambulatorias)⁴



Figura creada a partir de Ruberg FL, 2019⁷

Tafamidis está recomendado en guías internacionales¹⁻⁵

Guías Sociedad Internacional de Amiloidosis 2022¹

ISA Guidelines

ISA
INTERNATIONAL
SOCIETY OF
AMYLOIDOSIS

Posicionamiento Europeo Amiloidosis Cardíaca 2021⁴

POSITION PAPER

 ESC
European Society
of Cardiology

Guías Europeas Insuficiencia cardíaca 2021³

ESC GUIDELINES

 ESC
European Society
of Cardiology

Guías Americanas Insuficiencia cardíaca 2022²

AHA/ACC/HFSA Guidelines

 American
Heart
Association.  AMERICAN COLLEGE
OF CARDIOLOGY  HFSA
HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA

Guías Japonesas Amiloidosis Cardíaca 2020⁵

JCS Guidelines

 JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

Conclusiones tafamidis 61 mg en ATTR-CM



Desde el mes 6, redujo el empeoramiento en la **capacidad funcional** y en la **calidad de vida**¹



Al mes 30, redujo la **mortalidad por cualquier causa** (30%) y la **frecuencia de hospitalizaciones por causas CV** (32%)¹



A los 5 años, la **supervivencia** de los pacientes tratados con tafamidis fue del **53,2%**²



Tafamidis fue **bien tolerado**^{1,2}

Las **reacciones adversas más frecuentes** reportadas en ficha técnica son: **diarrea, erupción y prurito**³

Tafamidis es un tratamiento eficaz y seguro a largo plazo independientemente el genotipo y de la clase NYHA basal^{2,4}

Condiciones de financiación de tafamidis (01/06/2023)

INCLUIDO en la prestación farmacéutica **CON RESTRICCIÓN A LA INDICACIÓN AUTORIZADA** (tratamiento de la ATTRwt o ATTRv en pacientes adultos con miocardiopatía) en pacientes **QUE CUMPLAN LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:**

- ✓ ATTRwt \geq 60 años y ATTRv \geq 45 años
- ✓ Pacientes con fracción de eyección preservada y con evidencia de afectación cardíaca mediante ecocardiografía, con un grosor de la pared del tabique interventricular en la diástole final >12 mm.
- ✓ Clase I a III de la NYHA 
- ✓ Antecedentes de IC
- ✓ Fenotipo cardíaco predominante, confirmado mediante genotipado de TTR
- ✓ Presencia de depósito de amiloide de TTR en muestras de biopsia 
- ✓ Gammagrafía confirmatoria
- ✓ Test de la marcha de 6 minutos (TM6M) de >100 m.
- ✓ NT-proBNP \geq 600 pg/mL
- ✓ No haber recibido tx corazón o hígado 
- ✓ No tener implantado un dispositivo de asistencia ventricular 
- ✓ No estar recibiendo otros ttos modificadores de la enfermedad



Medicina de precisión: ¿Qué esperar en cardiología?

Esther González López

**Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda**

Conflictos de interés

- Honorarios de ponencias de Pfizer, Alnylam y Eidos.
- Honorarios de consultoría de Pfizer, Akcea, Novonordisk y Proclara.

La insuficiencia cardíaca y las miocardiopatías como ejemplo de medicina de precisión

Hacia la medicina de precisión

Mejoría en la
caracterización de la
enfermedad y su historia
natural

Avance en técnicas de
secuenciación genética

Generación de ensayos
clínicos con moléculas y
fármacos dirigidos al
mecanismo de la
enfermedad

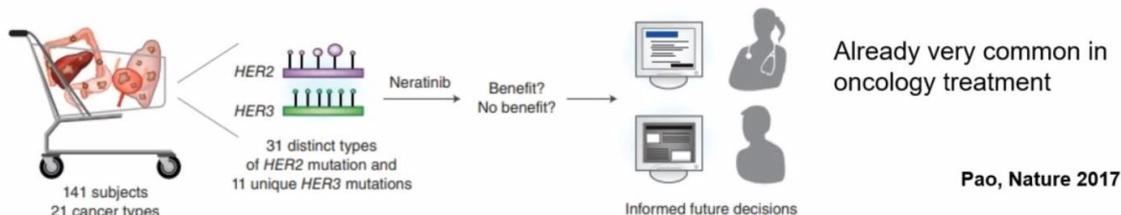
El estudio genético a
disposición del clínico

Avances en técnicas
de imagen

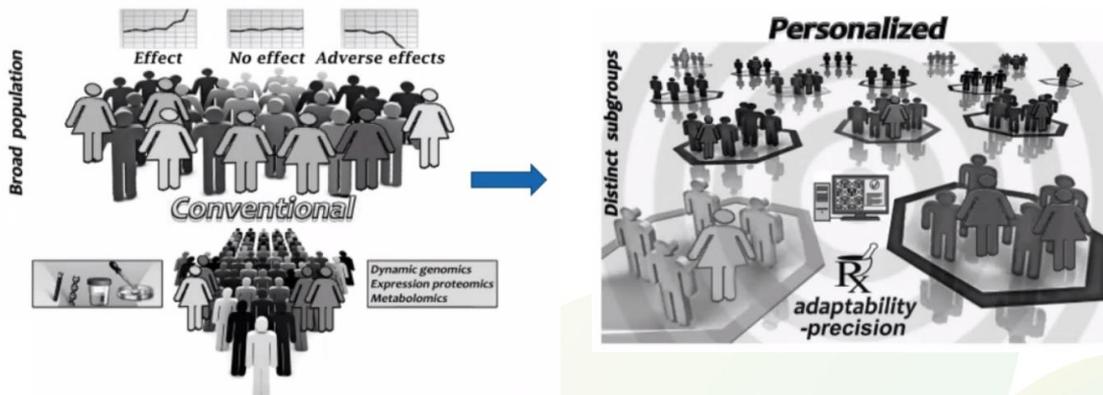
Mejora en la comprensión de
los mecanismos
fisiopatológicos de la
enfermedad

Hacia la medicina de precisión

Targeted, personalized approach – imaging – biomarkers - treatment

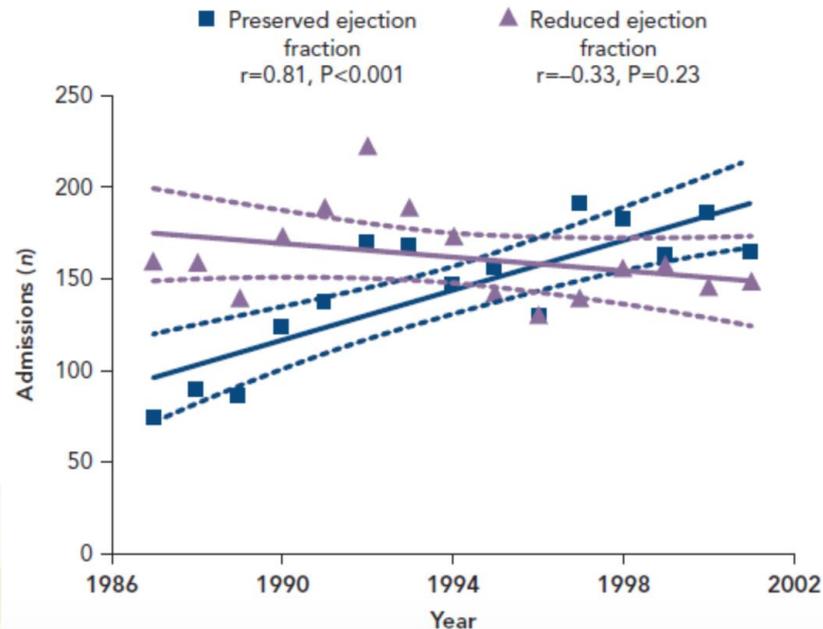
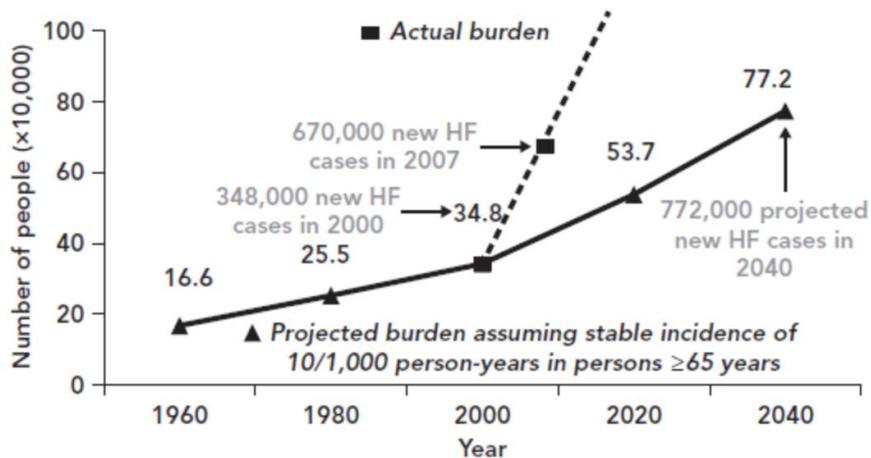


Pasipoularides A.
Int. J Cardiol 2017



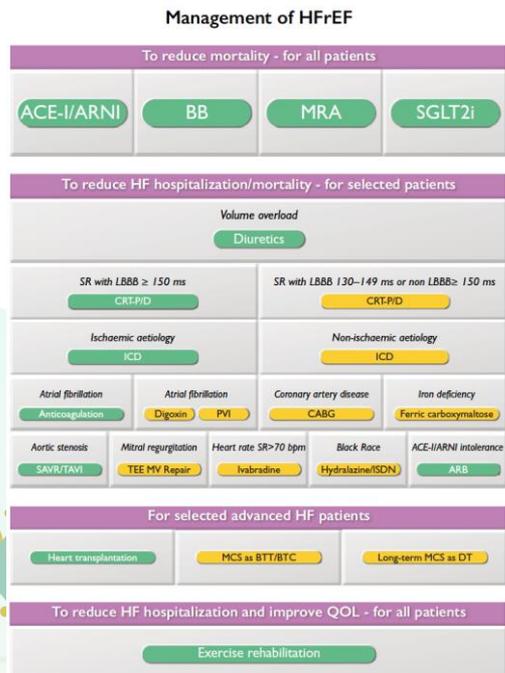
Hacia la medicina de precisión en IC

Impacto de IC

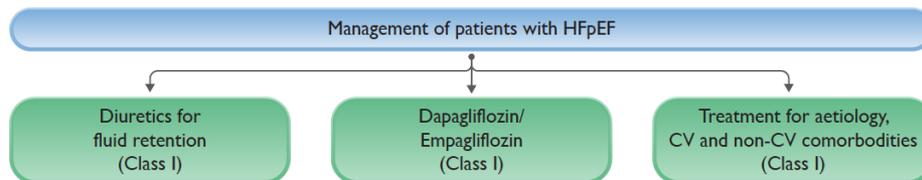


Hacia la medicina de precisión en IC

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

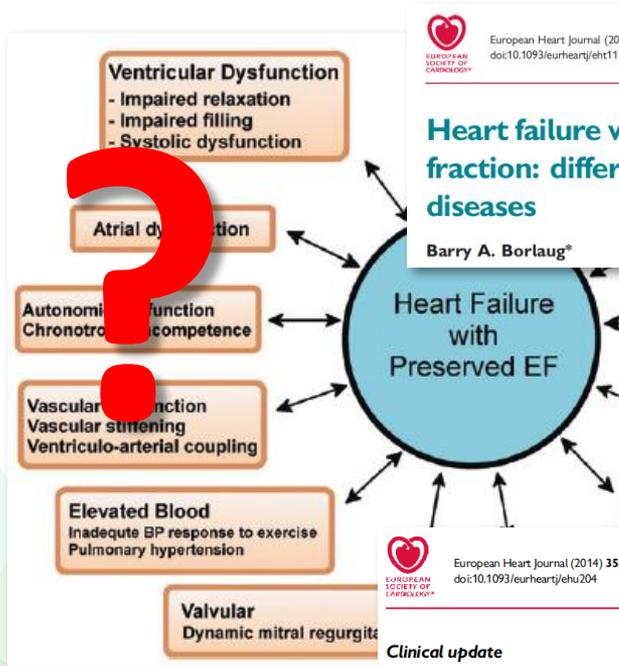


2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



Hacia la medicina de precisión

En IC con FEVI preservada



Ventricular Dysfunction
- Impaired relaxation
- Impaired filling
- Systolic dysfunction

Atrial dysfunction

Autonomic dysfunction
Chronotropic incompetence

Vascular dysfunction
Vascular stiffening
Ventriculo-arterial coupling

Elevated Blood
Inadequate BP response to exercise
Pulmonary hypertension

Valvular
Dynamic mitral regurgitation

European Heart Journal (2013) 34, 1393–1395
doi:10.1093/eurheartj/ehh117

EDITORIAL

Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases

Barry A. Borlaug*

Journal of the American College of Cardiology
© 2014 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

EDITORIAL COMMENT

Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

A Heterogenous Disorder With Multifactorial Pathophysiology*

Dalane W. Kitzman, MD, Bharathi Upadhyay, MD
Winston-Salem, North Carolina

European Heart Journal (2014) 35, 2797–2811
doi:10.1093/eurheartj/ehu204

REVIEW

Clinical update

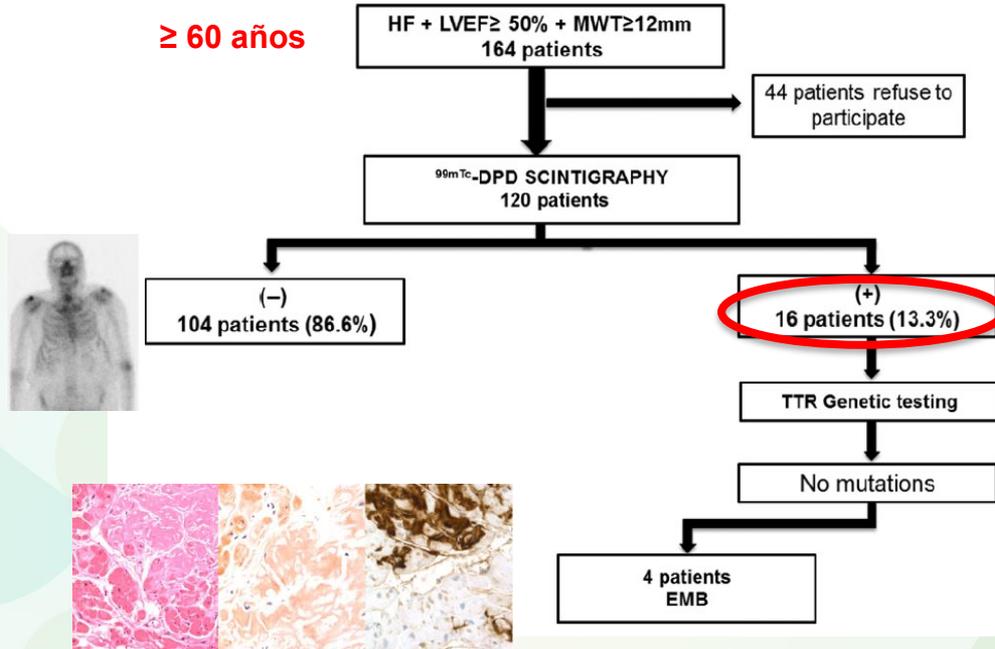
New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes

Hacia la medicina de precisión

En IC con FEVI preservada

Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction

≥ 60 años



Hacia la medicina de precisión

Más allá de la FEVI preservada

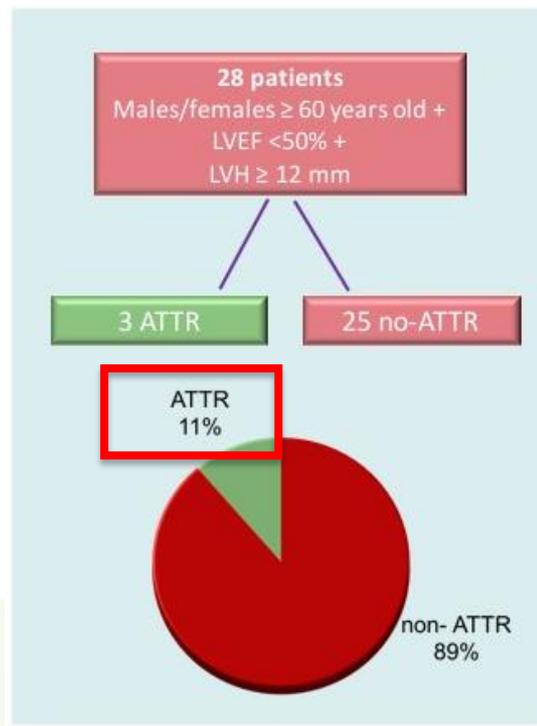
Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths

	Total (N = 108)	Bologna & Madrid (N = 108)	London ⁸ (N = 99)	Boston ⁹ (N = 121)
Echocardiography				
LVEDD (mm)	45 ± 7			
LVESD (mm)	31 ± 9			
LVEF (%)	52 ± 14			
LVEF < 50%	39 (36.8%)			
MCF (%)	30 (21–43)			
Septal MWT (mm)	17.5 ± 3			
Posterior MWT (mm)	15 ± 3			
LVH pattern:				
1. No LVH	1 (0.9%)			
2. Symmetric	82 (75.9%)			
3. Asymmetric	25 (23.1%)			
Left ventricular mass index (g/m ²)	203 ± 69			
Mean TD (ms)	180 ± 53			
Restrictive filling pattern	35 (35%)			
Pericardial effusion	45 (42.1%)			
Echo characteristics				
LVEDD		45 ± 7	44 ± 0.6	44 ± 6
LVESD		31 ± 9	NA	34 ± 6
LVEF		52 ± 14	46.6 ± 12.8	48.1 ± 10.5
Septal MWT		17.5 ± 3	17 ± 3	16.3 ± 3
Posterior MWT		15 ± 3	17 ± 2	16 ± 2.8
LV Mass index		203 ± 69	NA	156.5 ± 42

Hacia la medicina de precisión

Más allá de la FEVI preservada

Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders



Hacia la medicina de precisión

Amiloidosis cardíaca por transtiretina

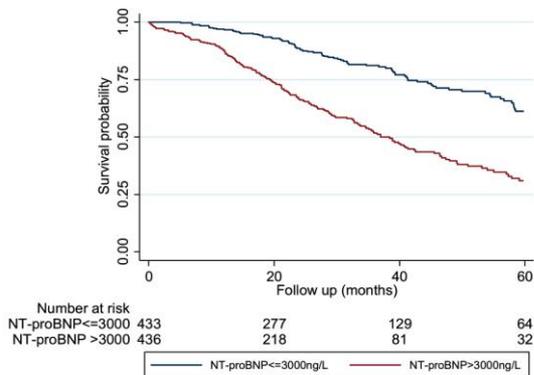
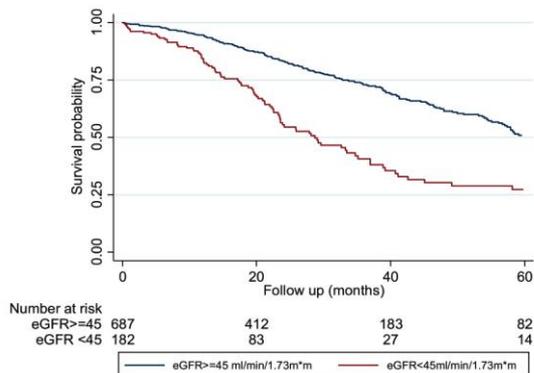
Gillmore et al. (NAC) ATTRv and ATTRwt

Staging parameters:

eGFR < 45 mL/min/1.73 m²

NT-proBNP > 3000 pg/mL

Stage	Median survival
Stage I (0 parameters)	69.2 months
Stage II (1 parameter)	46.7 months
Stage III (2 parameters)	24.1 months

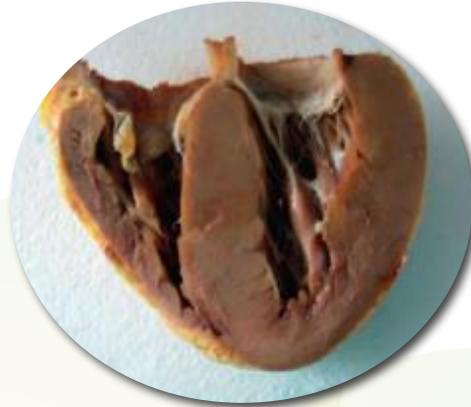


Hacia la medicina de precisión

Amiloidosis cardíaca por transtiretina

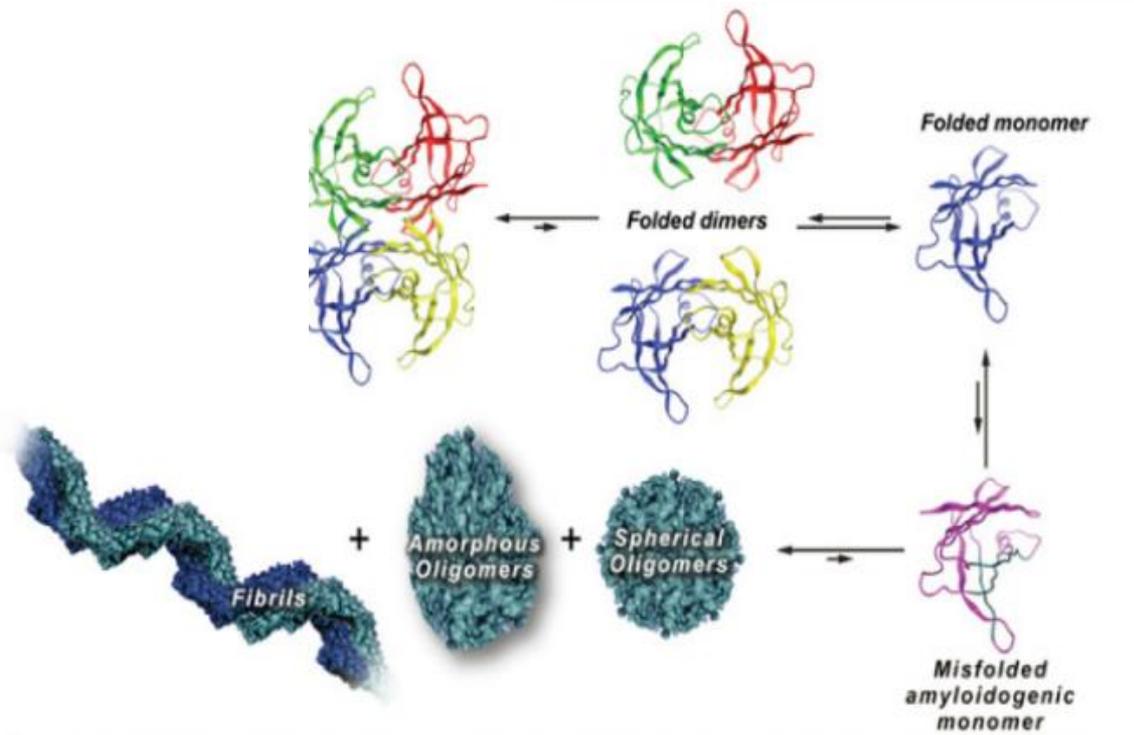
Amyloidosis type	Protein	Extent affected the heart	Median survival (months)	Treatment
Primary (AL)	Immunoglobulin light chain	50%	13 (4 if HF at diagnosis and if not treated)	Chemotherapy + BMT
Secondary (AA)	Serum amyloid A	5%	24.5	Treatment for underlying inflammatory/infectious process
Hereditary TTR (ATTR)	Transthyretin	Depending on the mutation	70	Liver transplant
Hereditary Apo-II (AApoAI)	Apolipoprotein A-I	Depending on the mutation	No data	Liver transplant
Hereditary fibrinogen A (AFib)	Fibrinogen	Rare	No data	Liver transplant
Senile (ATTR)	Transthyretin	100%	75	Support

Amiloidosis cardíaca por transtiretina: De la patofisiología al tratamiento



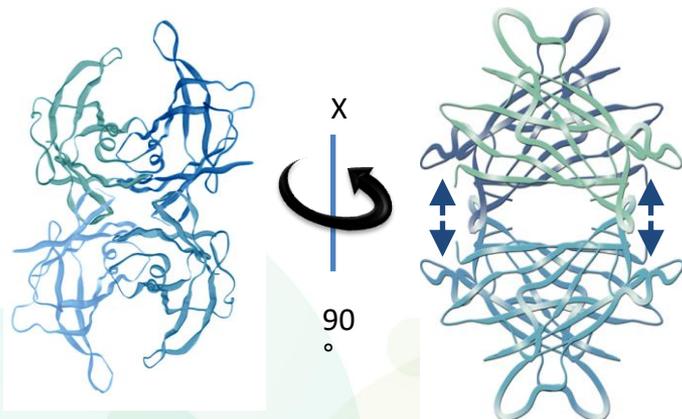
Hacia la medicina de precisión

Amiloidosis cardíaca por transtiretina



Hacia la medicina de precisión

Transtiretina (TTR)



Cromosoma 18

Tetramero: 127 aminoácidos × 4

Síntesis:

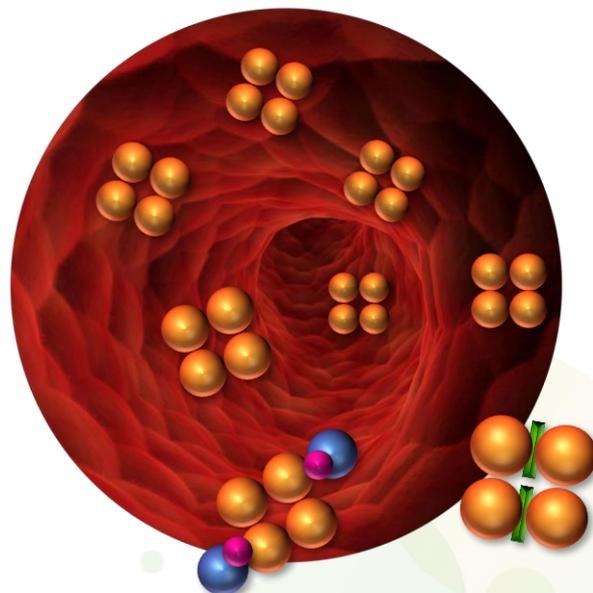
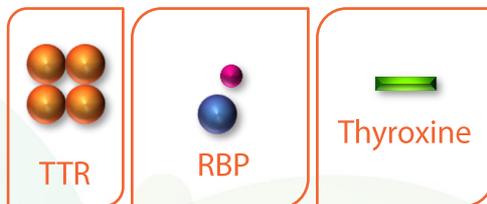
- **HEPÁTICA (95%)**
- Retina
- Plexo coroideo

Hacia la medicina de precisión

Transtiretina (TTR)

Proteína transportadora:

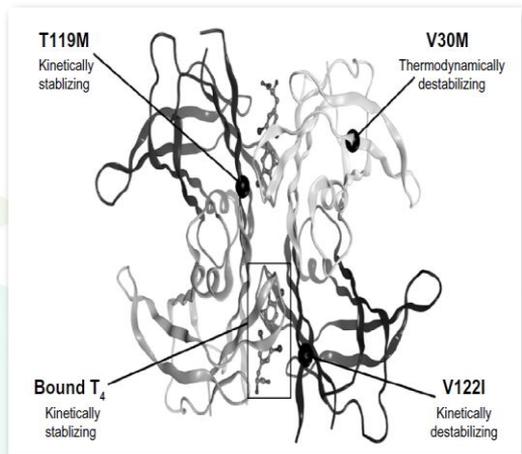
- Tiroxina (T4) (<10%)
- Proteína ligada al retinol



Hacia la medicina de precisión

Amiloidosis por transtiretina (ATTR)

Hereditaria



<http://www.amyloidosismutations.com/attr.html>

**No hereditaria o
*Wild-type***



Hacia la medicina de precisión

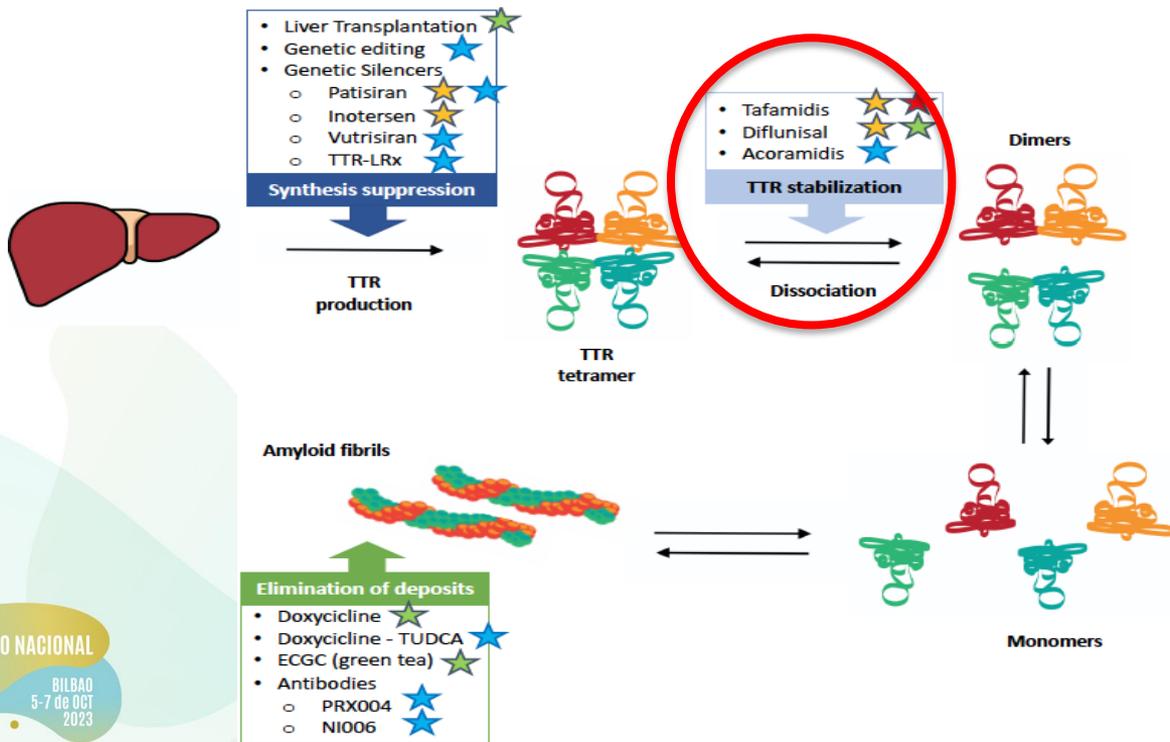
Amiloidosis por transtiretina (ATTR)

TTR exon 4

337	A GTG V93M	C GTA V94A	TTC F	ACA T	TG GCC A97G A97S	AAC N	GAC D	TCC S	A GGC G101S	G CCC P102R	A CGC R103S
370	TA CGC R104H R104C	TAC Y	ACC T	T/G G ATT I107V I107F I107M	T GCC A108A	A/TT GCC A109S A109T A109V	CTG L	A CTG L111M	T AGC S112I	A CCC P113T	C CG TAC Y114H Y114C Y114S
401	Arg104His (p.Arg124His) c.371G>A CGC>CAC Exon 4 non-amyloid Japanese, American Terazaki (1999) Biochem Biophys Res Commun 264, 365	C TAT Y116S	TCC S	ACC T	T ACG T119M	T GCT A120S	GTC V	AC GTC V122I V122A V122del	ACC T	AAT N	T CCC P125S
431		GAA E	TGA STOP		Thr119Met (p.Thr139Met) c.416C>T ACG>ATG Exon 4 non-amyloidogenic Portuguese, American Harrison (1991) Am J Med Genet 39, 442						

Hacia la medicina de precisión

Amiloidosis cardíaca por transtiretina



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

Tafamidis Treatment for Patients
with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy



ATTR-ACT
TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY

ATTR wild-type o hereditaria:

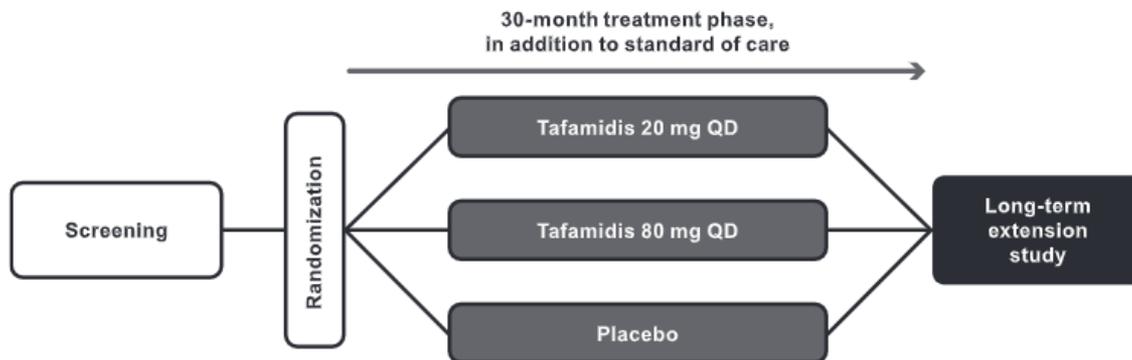
- **Depósito de amiloide en biopsia** (cardíaca o no cardíaca)
- **Afectación cardíaca por eco: SIV > 12 mm.**
- **Insuficiencia cardíaca:**
 - Al menos 1 ingreso previo por IC
 - Evidencia clínica de IC que requiera diurético para mejoría
- **NT-proBNP \geq 600 pg/mL**
- **> 100 metros en el Test de 6 minutos**

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

Tafamidis Treatment for Patients
with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

ATTR-ACT
TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY



End-point primario: Mortalidad e ingresos CV

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

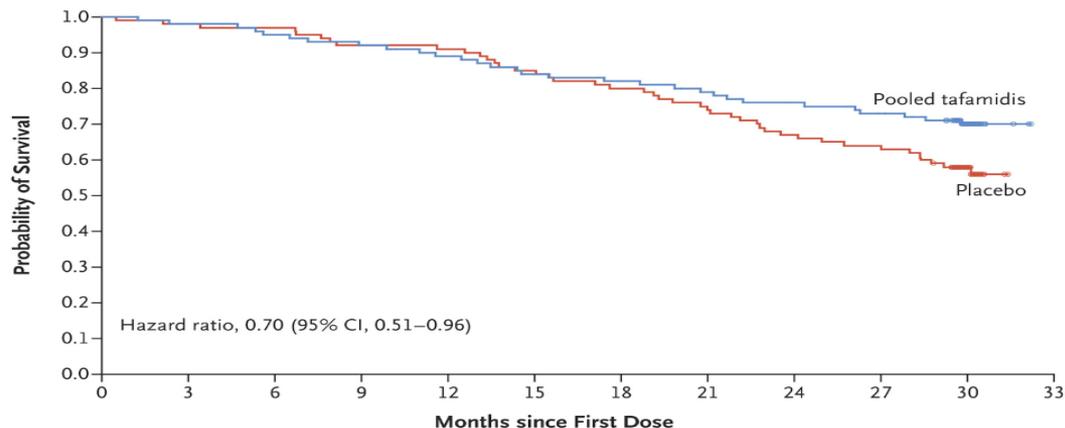
Characteristic	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Age, mean (SD)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
Male, n (%)	241 (91.3)	157 (88.7)
ATTRm, n (%)	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt, n (%)	201 (76.1)	134 (75.7)

Characteristic	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
LV ejection fraction, mean (SD)	48.4 (10.3)	48.6 (9.5)
Interventricular wall thickness, mean (SD)	16.7 (3.8)	16.2 (3.5)
LV posterior wall thickness, mean (SD)	17.0 (3.9)	16.7 (4.1)
LA anterior-posterior diameter size, mean (SD)	43.8 (7.0)	43.7 (6.1)
LV stroke volume mean (SD)	45.8 (16.1)	45.1 (16.9)
Global longitudinal strain, mean (SD)	-9.3 (3.5)	-9.4 (3.6)
NYHA Class, n (%)		
NYHA Class I	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Class II	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Class III	78 (29.5)	63 (35.6)
NT-proBNP, median (Q1, Q3)	2995.9 (1751.5, 4861.5)	3161.0 (1864.4, 4825.0)
Troponin I, median (Q1, Q3)	0.14 (0.09, 0.20)	0.14 (0.08, 0.19)

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

Mortalidad por todas las causas mediante modelo Cox Proporcional



No. at Risk (cumulative no. of events)

Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

Reducción del 30% en el riesgo de mortalidad por todas las causas con Tafamidis respecto a placebo (HR=0.70; 95% CI, 0.51-0.96).

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

Frecuencia de hospitalizaciones CV

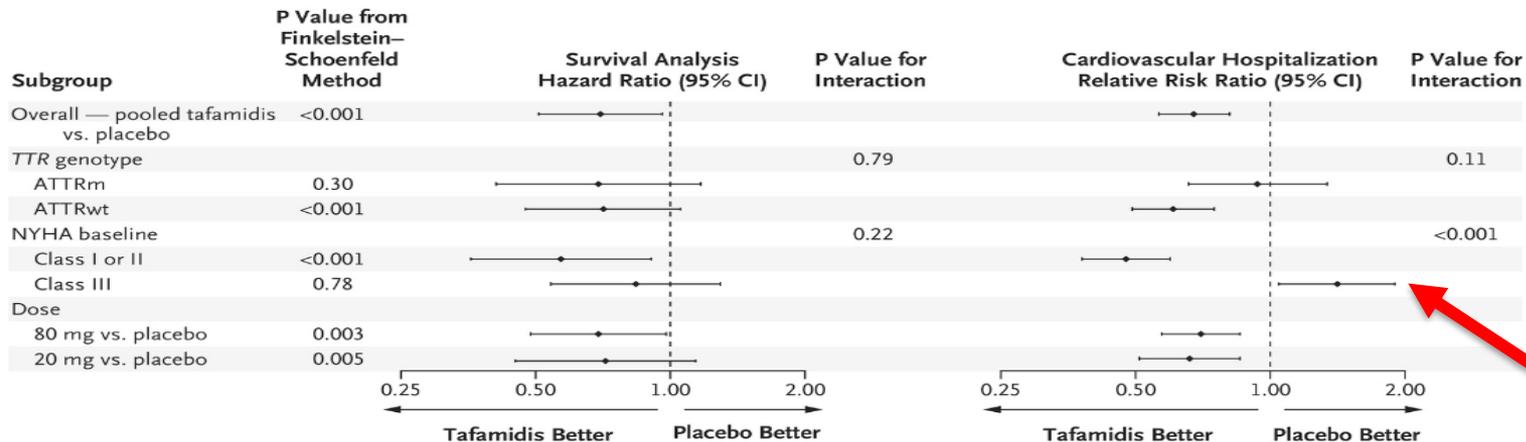
	No. of Patients	No. of Patients with Cardiovascular- Related Hospitalizations <i>total no. (%)</i>	Cardiovascular- Related Hospitalizations <i>no. per yr</i>	Pooled Tafamidis vs. Placebo Treatment Difference <i>relative risk ratio (95% CI)</i>
Pooled Tafamidis	264	138 (52.3)	0.48	0.68 (0.56–0.81)
Placebo	177	107 (60.5)	0.70	

Reducción del 32% en la tasa de hospitalizaciones en el grupo Tafamidis frente a placebo.

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

Resultados por grupos pre-especificados: Mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones CV

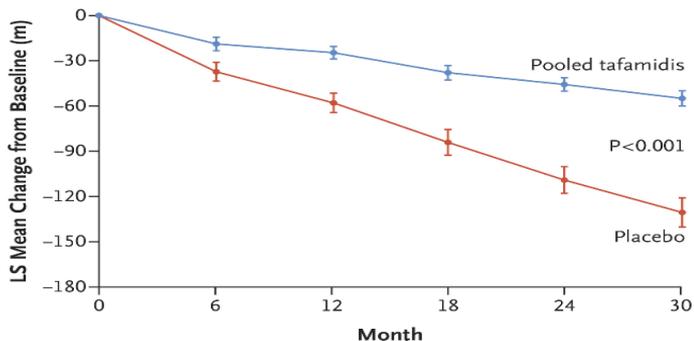


Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

Endpoints secundarios: Test de 6-minutos y KCCQ-OS

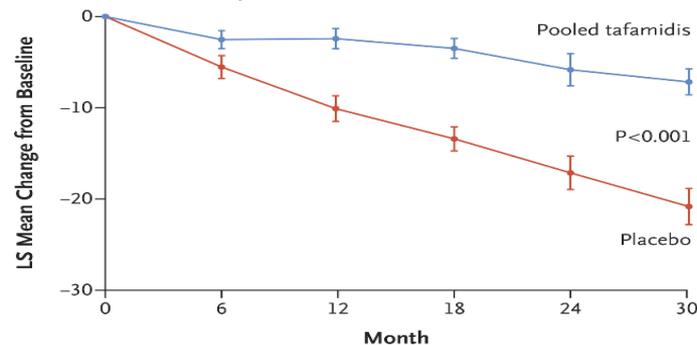
A Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



No. of Patients

Tafamidis	264	233	216	193	163	155
Placebo	177	147	136	111	85	70

B Change from Baseline in KCCQ-OS



No. of Patients

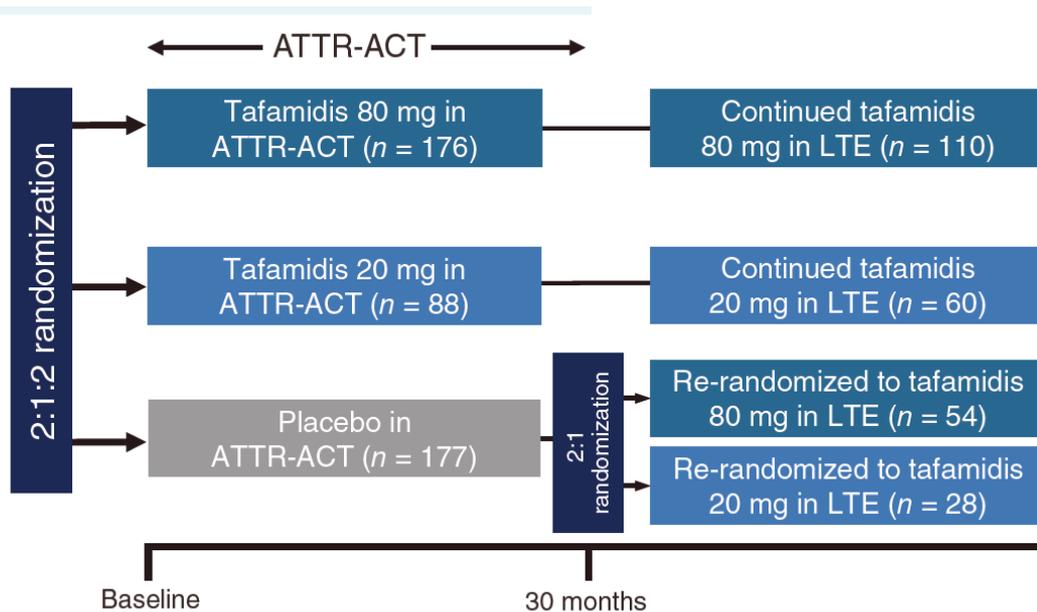
Tafamidis	264	241	221	201	181	170
Placebo	177	159	145	123	96	84

¿Más allá del ensayo pivotal?

- a. Datos a largo plazo
- b. ¿Dosis óptima?
- c. Datos en vida real
- d. En NYHA I, sin IC

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

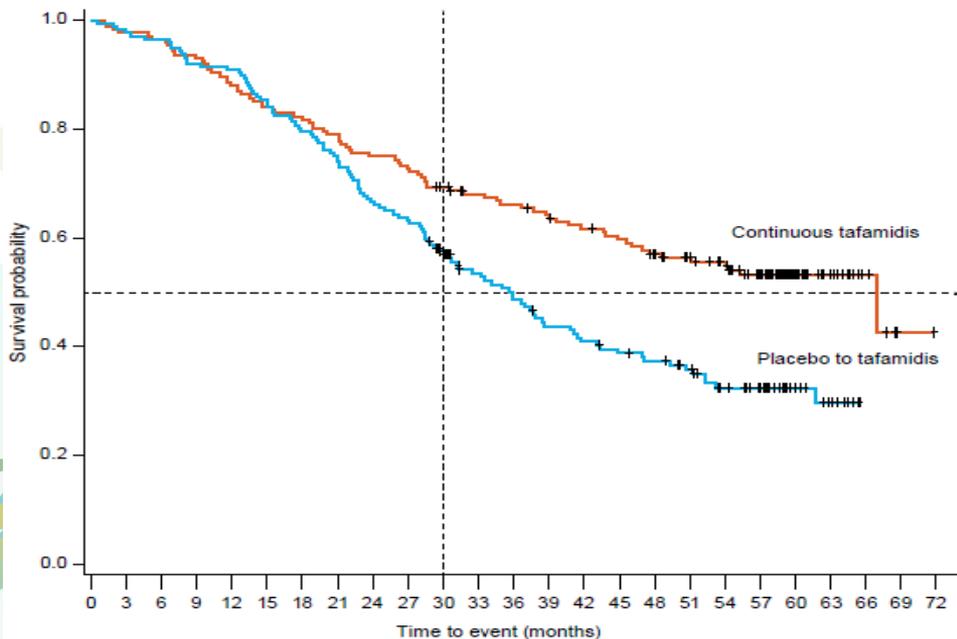
Tafamidis: Datos a largo plazo



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Datos a largo plazo

Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy



41,2% reducción en el riesgo de mortalidad por cualquier causa con tafamidis comparado con placebo/tafamidis (P=0,0004)

Tafamidis 80/61 mg
(n=176)

Supervivencia a los 5 años: 53,2%.

Mediana de seguimiento: 58,5 meses

Placebo/tafamidis
(n=177)

Supervivencia a los 5 años: 32,4%.

Mediana de seguimiento: 57,1 meses

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Datos a largo plazo según NYHA

Mortalidad según NYHA

NYHA Class	Tafamidis/ Tafamidis	Placebo/ Tafamidis
Class I + II		
Number of all-cause mortality, n/N (%)	38/186(20.4)	45/114(39.5)
HR (95% CI); P value	0.49 (0.32–0.75); 0.001	
Reduction in risk of death	51%	
Class III		
Number of all-cause mortality, n/N (%)	50/78(64.1)	44/63(69.8)
HR (95% CI); P value	0.80 (0.53–1.21); 0.504	
Reduction in risk of death	20%	

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Nuestra experiencia

Desde noviembre de 2014:

9 patients incluidos

ATTR-ACT
TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY

4 pacientes recibieron Tafamidis: 20 mgr/día (3) & 80 mgr/día (1)

- 1 paciente se sometió a trasplante cardíaco
- 5 pacientes fallecieron
- 3 pacientes en seguimiento que se incluyeron en Extensión

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Nuestra experiencia

Desde febrero de 2019:

123 pacientes incluidos

- 3 pacientes se sometieron a trasplante cardíaco
- 29 pacientes fallecieron
- 5 pacientes discontinuaron
- 2 pacientes discontinuaron para iniciar otro EC
- Pérdida de seguimiento...

EXTENSIÓN

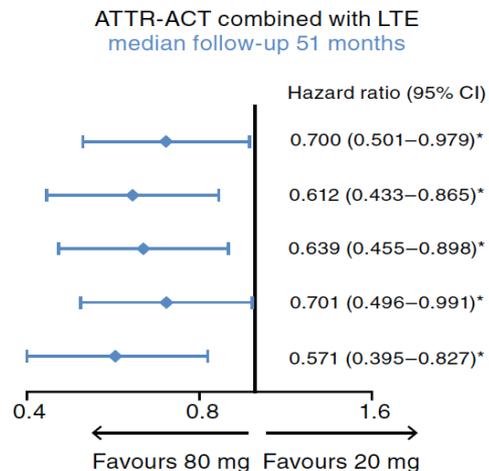
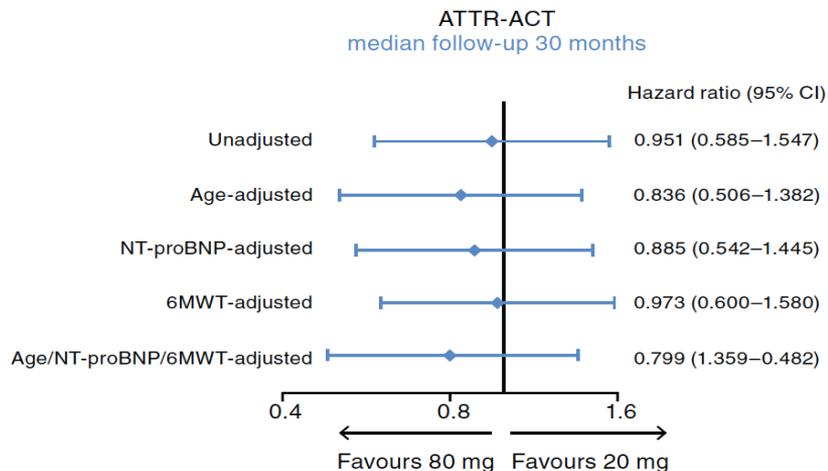
ATTR-ACT

TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Dosis óptima

Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study



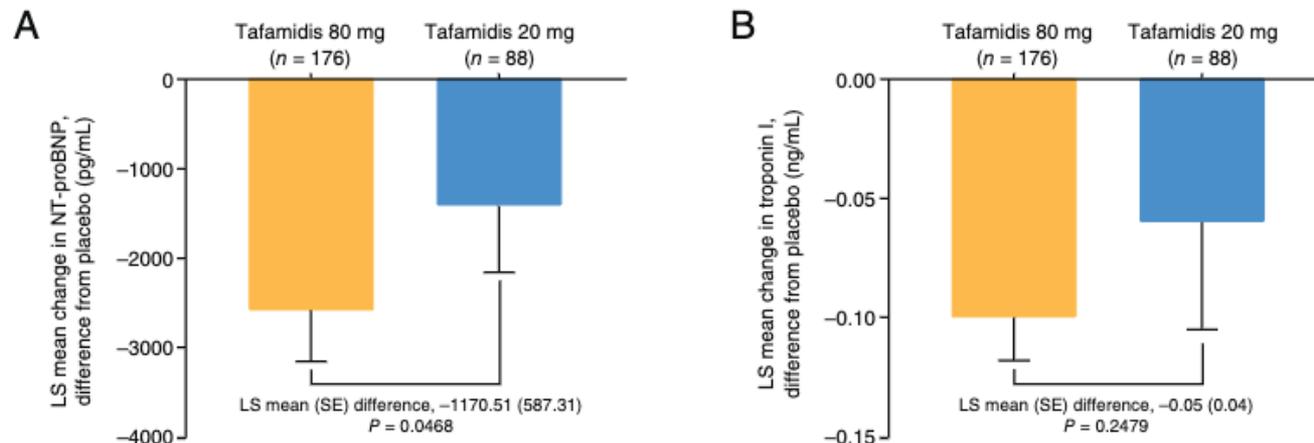
30% de reducción relativa en el riesgo de muerte con 80mgr. vs 20mgr. (p 0.0374)

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Dosis óptima

Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study

El incremento en NT-proBNP fue significativamente menor en los pacientes tratados con tafamidis 80 mg vs 20 mg.

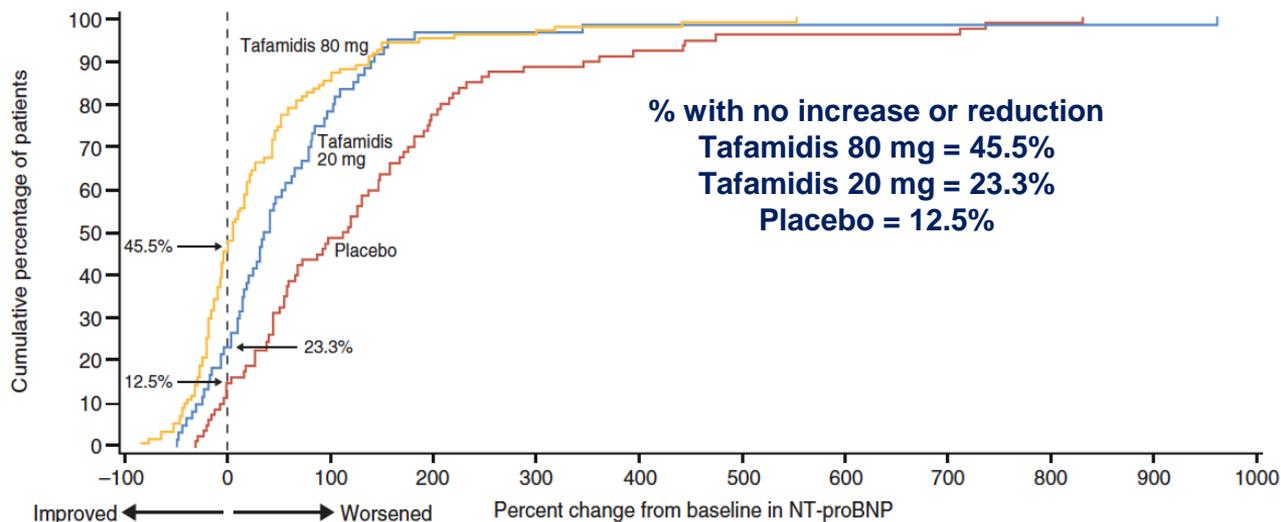


Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Dosis óptima

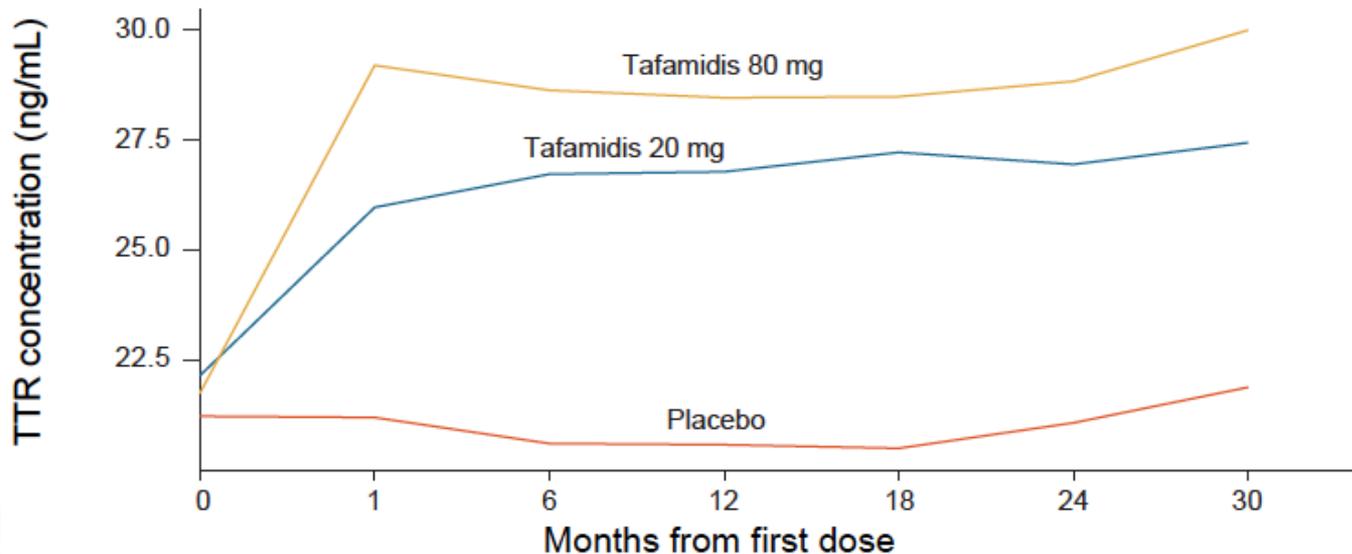
Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study

Una mayor proporción de pacientes con tafamidis 80 mg estabilizaron o mejoraron sus valores de NT-proBNP (45,5%) vs. tafamidis 20 mg (23,3%) y vs. placebo (12,5%)



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Dosis óptima



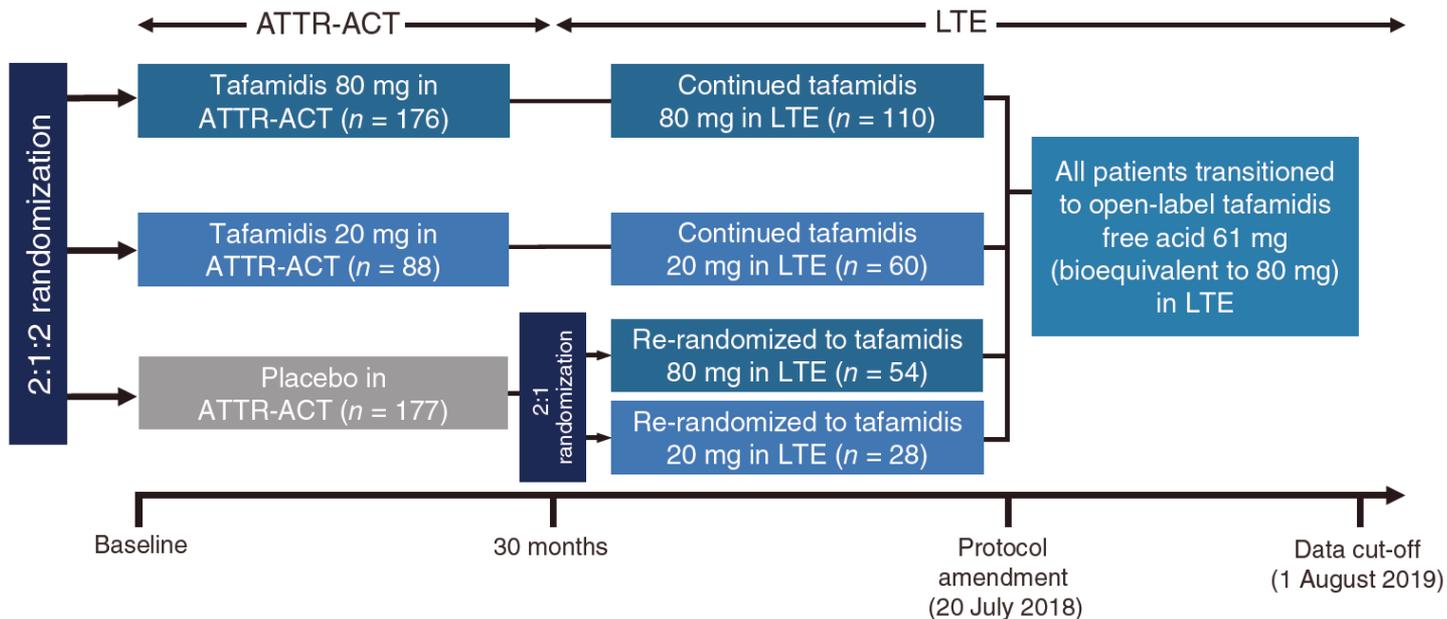
Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Dosis óptima

	Tafamidis 80 mg (N=176)	Tafamidis 20 mg (N=88)	Placebo (N=177)
TEAEs, n	2138	1036	2463
Pts with TEAEs, n (%)	173 (98.3)	87 (98.9)	175 (98.9)
Pts with TESAEs, n (%)	133 (75.6)	66 (75.0)	140 (79.1)
Pts with severe TEAEs, n (%)	110 (62.5)	54 (61.4)	114 (64.4)
Pts discontinued drug due to TEAEs, n (%)	40 (22.7)	16 (18.2)	51 (28.8)
TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAЕ, treatment-emergent serious adverse event.			

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Dosis óptima



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendations for treatment of patients with HF and amyloidosis

Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hereditary hTTR-CMP and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.

I

B

Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.

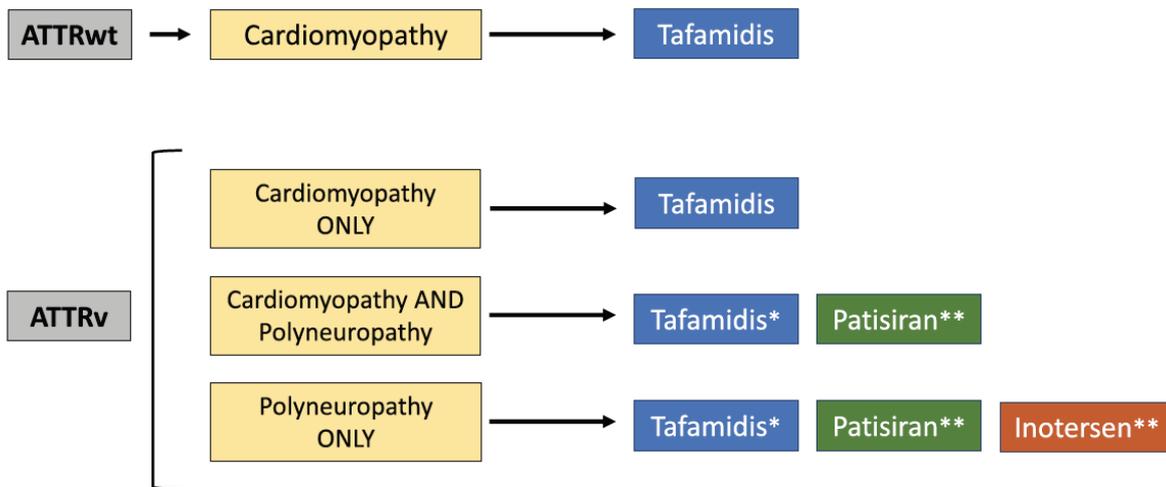
I

B

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Tafamidis

**Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis:
a position statement of the ESC Working
Group on Myocardial and Pericardial Diseases**



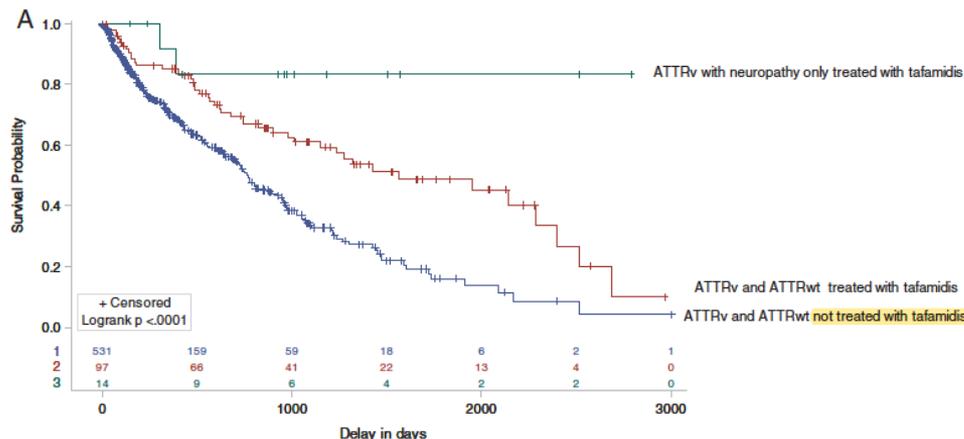
* Polyneuropathy Stage 1
** Polyneuropathy Stage 1 & 2

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Tafamidis: Vida real

Natural history and impact of treatment with tafamidis on major cardiovascular outcome-free survival time in a cohort of patients with transthyretin amyloidosis

648 ATTR pacientes
(423 wt y 225 vATTR)



Tafamidis se asoció a una mayor mediana **sin descompensación de IC, trasplante cardíaco o muerte: 1565 (1010-2400) vs 771 (686-895) días (log-rank P <0.001)**

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR

Unión al sitio de T4

Efecto estructural
estabilizador de T119M

Tafamidis

Acoramidis (AG10)

Diflunisal

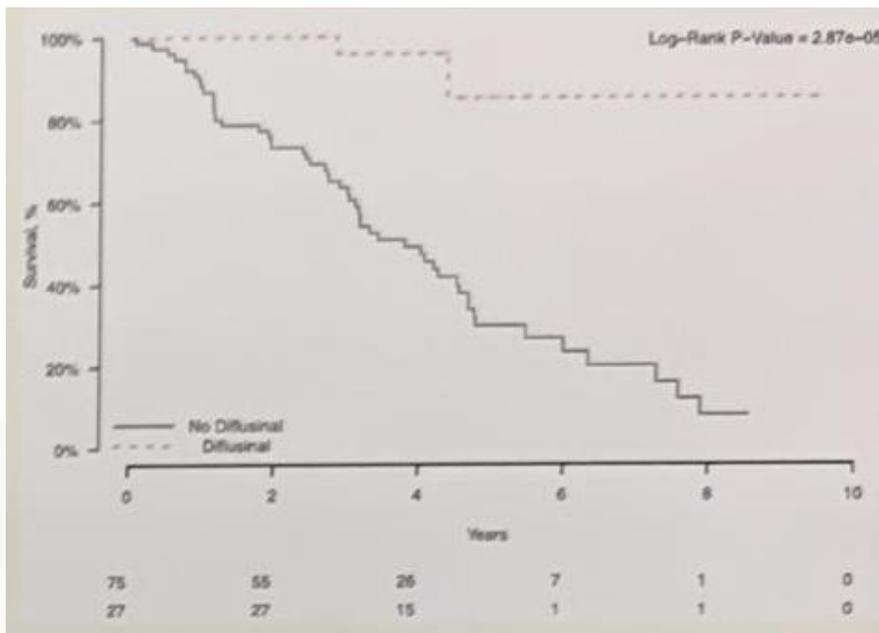
Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Diflunisal

Antiinflamatorio no esteroideo:

- IR
- Problemas GI
- Potencial interacción con anticoagulantes
- Empeoramiento HTA
- Neutropenia

13/27 (48%) abandonaron.



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR: Diflunisal

Disponible como medicamento extranjero

Asociado a Pantoprazol

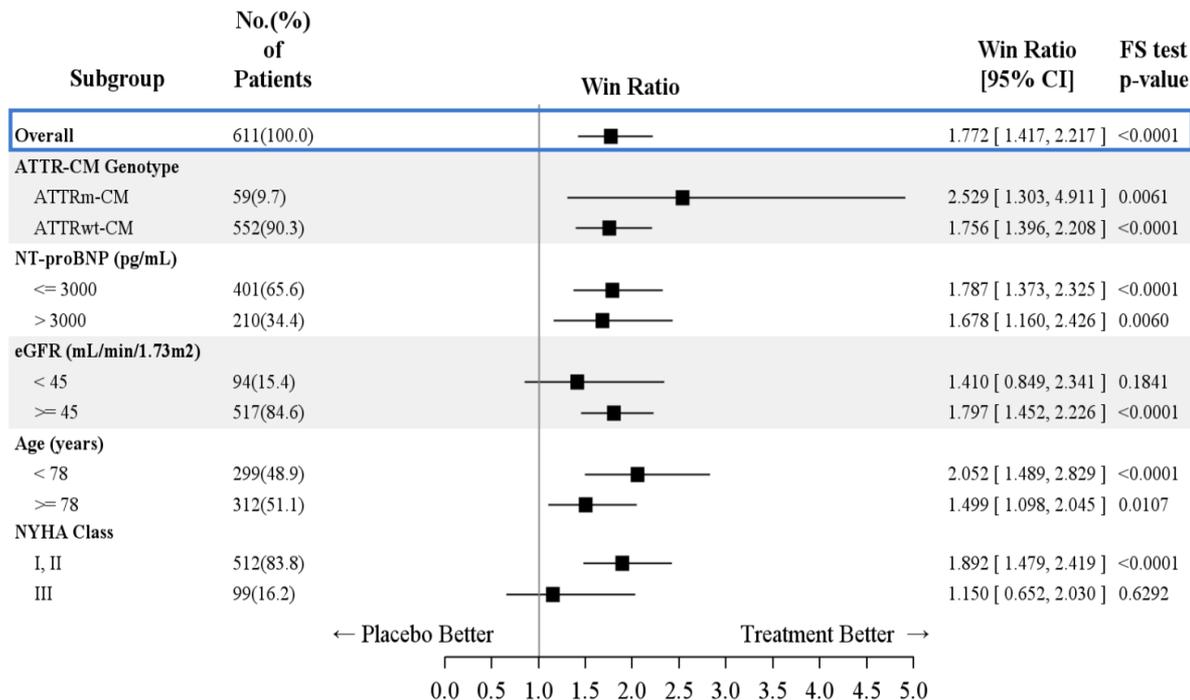
Monitorización mensual: Función renal y tolerancia digestiva

Casos seleccionados

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

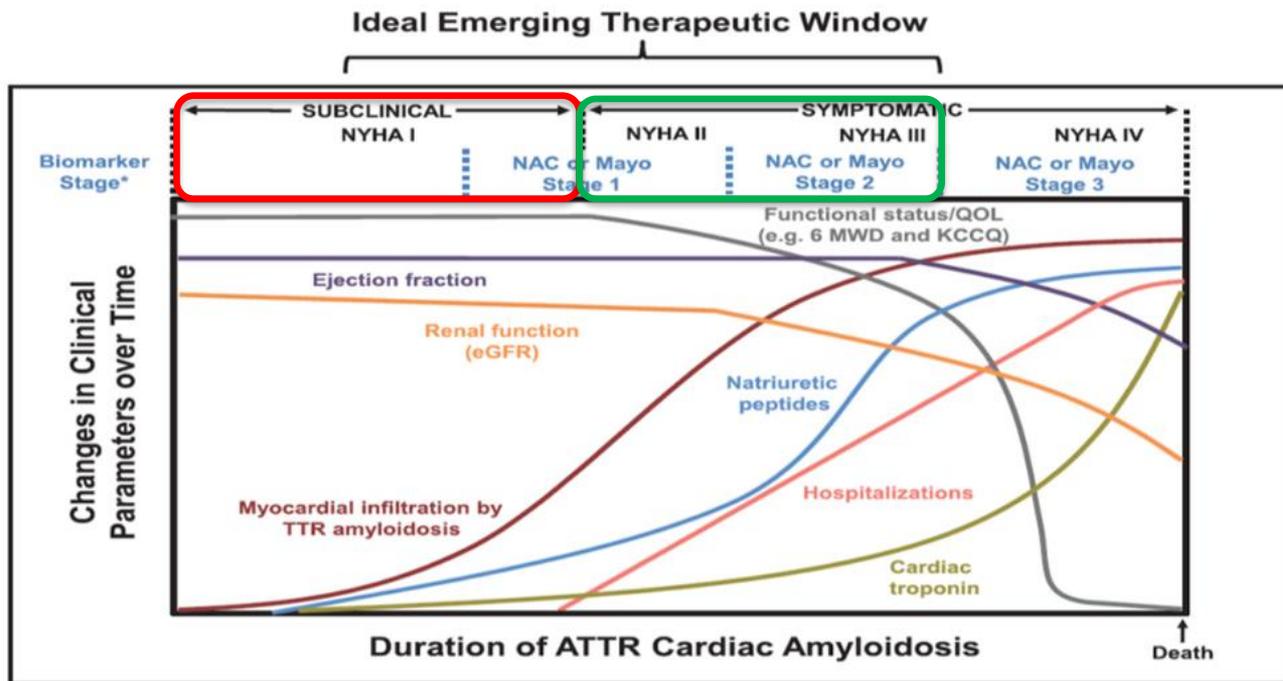
Estabilizadores de TTR: AG10

ATTRibute-CM: Primary Outcome Overall and by Subgroups

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR

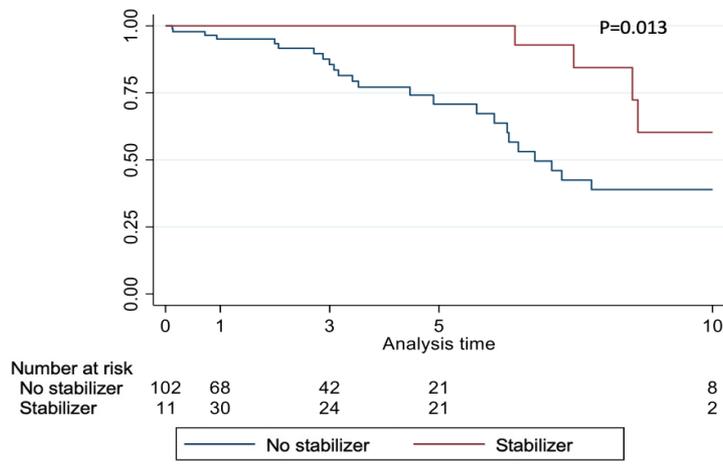


Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

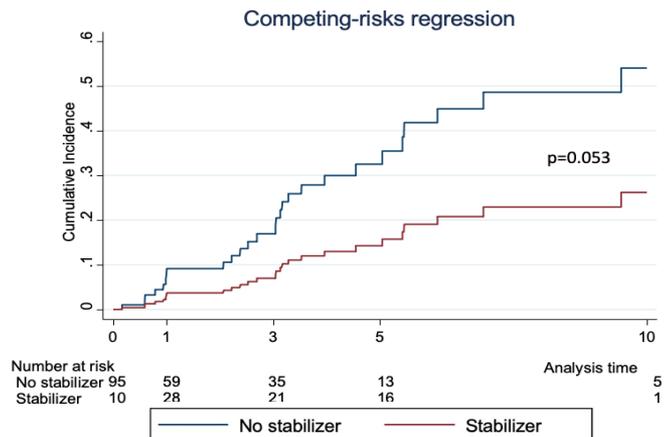
Estabilizadores de TTR en NYHA I

Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms

Supervivencia según tratamiento



Tiempo a IC según tratamiento o no con estabilizadores



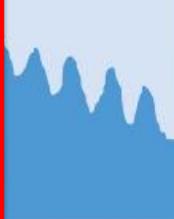
Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Estabilizadores de TTR en NYHA I

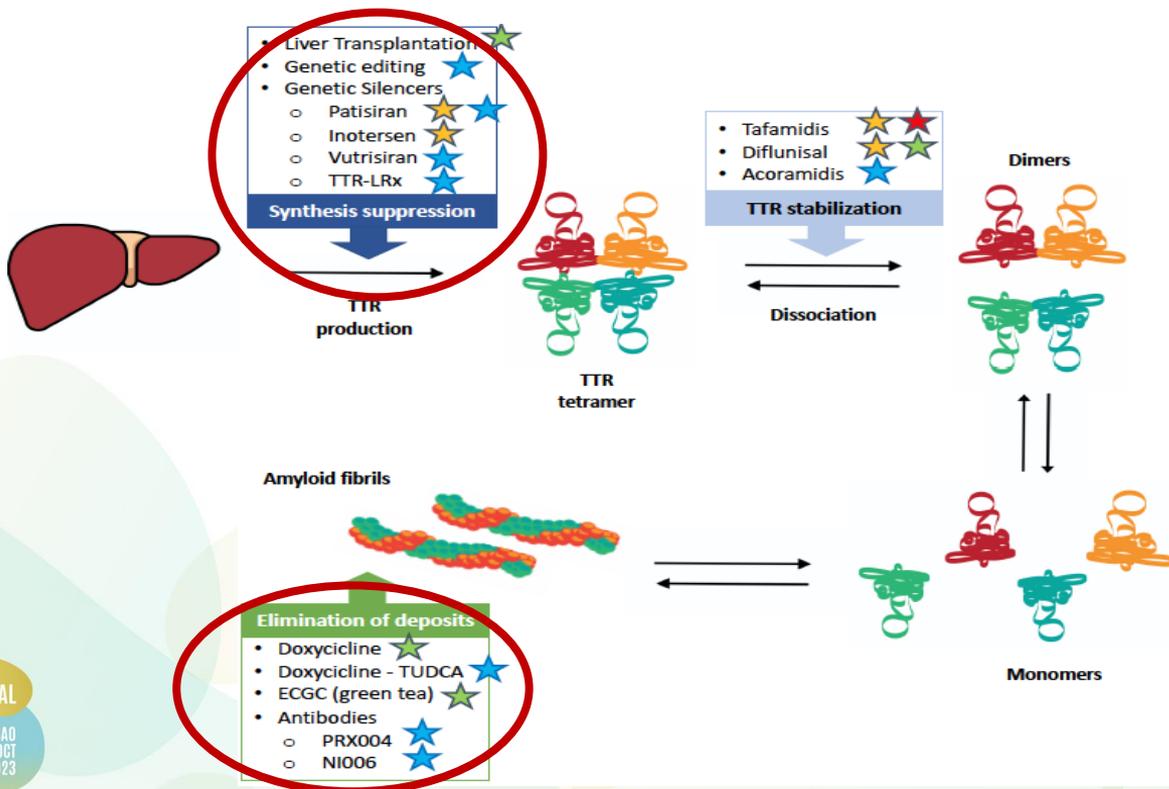
Early Treatment of Cardiac ATTR

“To Remove the Weeds, You Have to Get the Roots”*

Daniel Lenihan, MD,^{a,b} Richard K. Cheng, MD, MSc^c

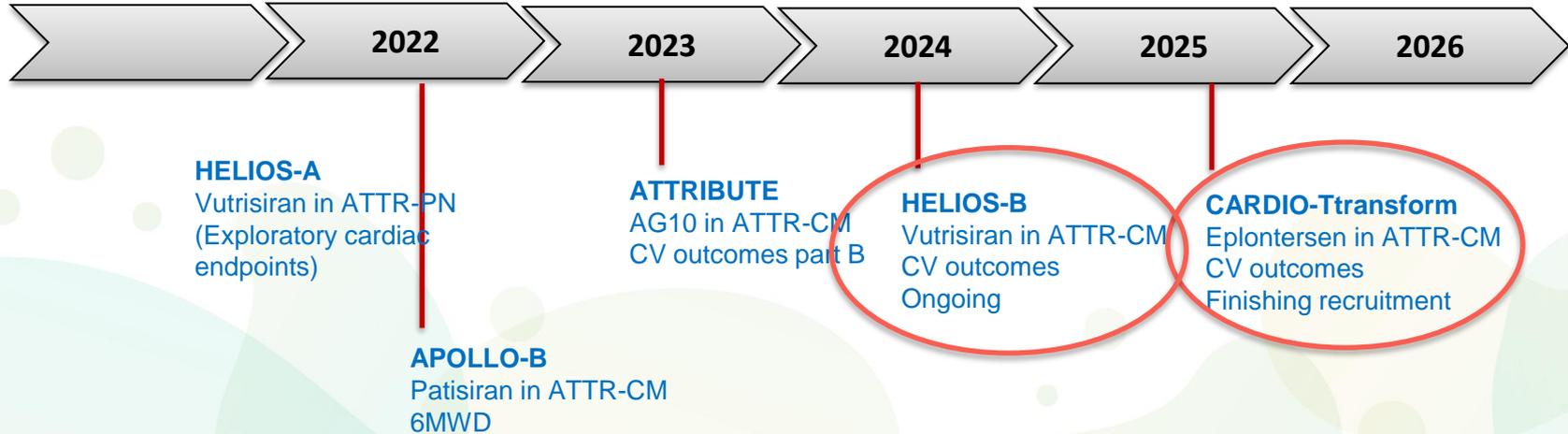
	Localized Disease <u>Without</u> Cardiac Involvement	Asymptomatic Cardiac Involvement	Clinical HF
Clinical Status	Incidental localized diagnosis e.g. Staining of tissue from carpal tunnel release or spinal stenosis surgery	Current study: NYHA class I No loop diuretics No signs of HF No HF hospitalizations NT-proBNP <600 pg/ml	
Symptoms	Asymptomatic NYHA class I	Asymptomatic NYHA class I	Symptomatic HF NYHA class II-IV
Benefit of TTR Stabilizers	Unclear benefit Lack of evidence Need more data	Possible benefit Benefit in current study Need more data	Established benefit from clinical trial Need long-term data

Amiloidosis cardíaca por Transtiretina



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Ensayos clínicos fase III en ATTR-CM



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

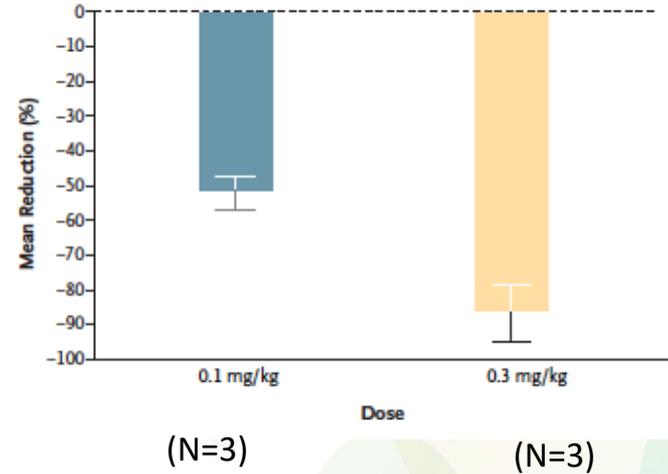
The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 5, 2021

VOL. 385 NO. 6

CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis



Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid

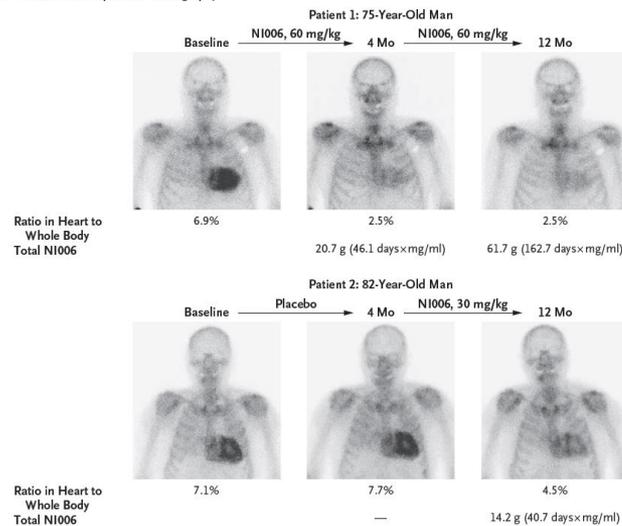
Table 2. Adverse Events during the Placebo-Controlled, Ascending-Dose Phase.*

Adverse Event	NI006, 0.3 mg/kg (N=4)	NI006, 1 mg/kg (N=4)	NI006, 3 mg/kg (N=4)	NI006, 10 mg/kg (N=5)	NI006, 30 mg/kg (N=5)	NI006, 60 mg/kg (N=5)	Placebo (N=13)
Any adverse event							
No. of patients (%)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	11 (85)
No. of events	24	14	22	30	37	25	39
Severe adverse event, grade 3							
No. of patients (%)	1 (25)	2 (50)	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (15)
No. of events	1	2	0	1	1	0	2
Serious adverse event							
No. of patients (%)	1 (25)	3 (75)	0	1 (20)	1 (20)	0	3 (23)
No. of events	1	3	0	3	1	0	3
Drug-related adverse event							
No. of patients (%)	0	1 (25)	1 (25)	1 (20)	2 (40)	1 (20)	0
No. of events	0	1	2	5	13	4	0
Adverse event leading to temporary discontinuation of NI006 or placebo — no. (%)							
No. of patients (%)	0	0	0	0	0	0	1 (8)
Adverse event leading to withdrawal from the trial							
Any — no. (%)	0	0	0	2 (40)	1 (20)	1 (20)	0
Coronavirus disease 2019 — no.	0	0	0	1	1	0	0
Arthralgias — no.	0	0	0	1	0	0	0
Thrombocytopenia — no.	0	0	0	0	0	1	0

40 pacientes ATTR e ICC

Datos prometedores en VEC y captación cardíaca en gammagrafía

A Cardiac Tracer Uptake on Scintigraphy



En resumen...

- La Amiloidosis por transtiretina es una enfermedad **progresiva e incapacitante**, que representa una **causa significativa de IC**.
- Un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido el **desarrollo de tratamiento específico, modificando su curso natural**:
 - Hasta el momento, el **tratamiento estabilizador** ha demostrado **reducción de la mortalidad y los ingresos CV en ATTR**:
 - El beneficio es mayor **cuanto antes se inicie el tratamiento**.
 - **Nuevos abordajes** se encuentran **en estudio y desarrollo**.
 - El tratamiento específico de ATTR constituye un **ejemplo de medicina personalizada**.



INTRODUCCION AL DEBATE



El *viaje* del medicamento innovador



Opinión positiva
de la EMA

Investigación



El *viaje* del medicamento innovador


Opinión positiva
de la EMA

Autorización de
comercialización
por la CE

Investigación 67 días



El *viaje* del medicamento innovador

 **Opinión positiva de la EMA**

Autorización de comercialización en España

Autorización de comercialización por la CE

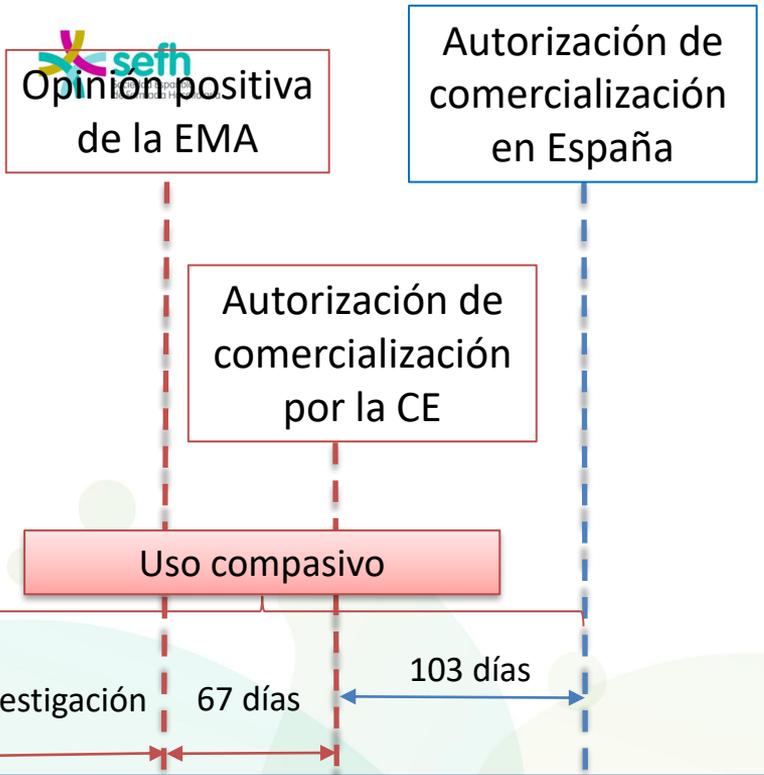
Investigación

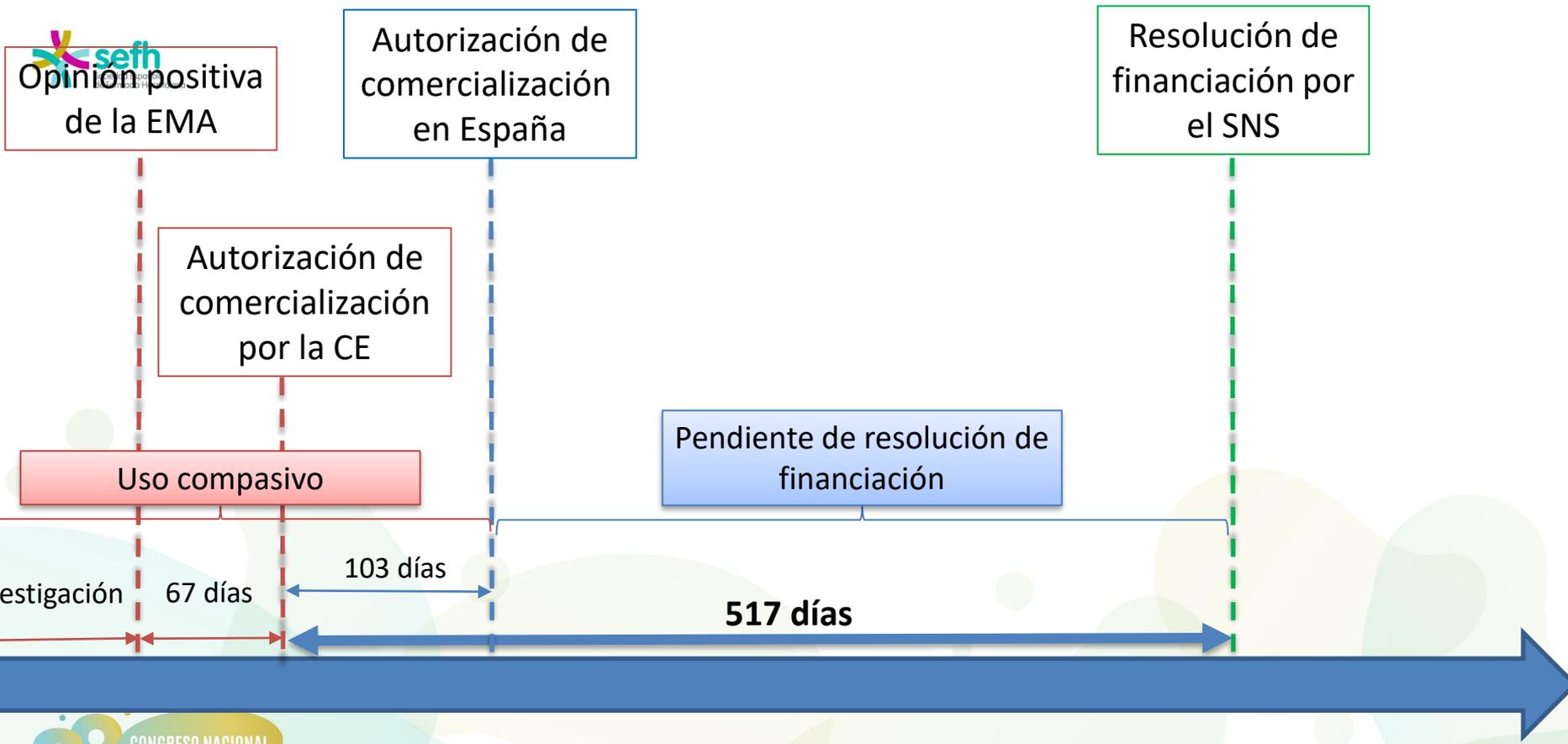
67 días

103 días



El viaje del medicamento innovador






Opinión positiva
de la EMA

Autorización de
comercialización
en España

Resolución de
financiación por
el SNS

Autorización de
comercialización
por la CE

Inclusión y
posicionamiento
en la GFT

Pendiente de resolución de
financiación

Uso compasivo



Avances en medicina vs retraso en financiación de fármacos



invertia | EL ESPAÑOL

SU

OBSERVATORIO DE LA SANIDAD

El modelo de compra pública español retrasa cuatro meses más la llegada de los nuevos medicamentos a los pacientes

España tarda, además, 517 días en financiar los fármacos desde que reciben la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento.

10 octubre, 2022 - 02:17

GUARDAR



El retraso en el acceso a los nuevos medicamentos crece hasta los 629 días

PUBLICADO EL 29 DE ABRIL DE 2023 A LAS 9:00 POR SOMOS PACIENTES

Legislación, Sanidad

COMENTAR



Twitter



NOTAS DE PRENSA

Acceso

Mejora la disponibilidad de los medicamentos en España, aunque aumenta el tiempo de espera de los pacientes

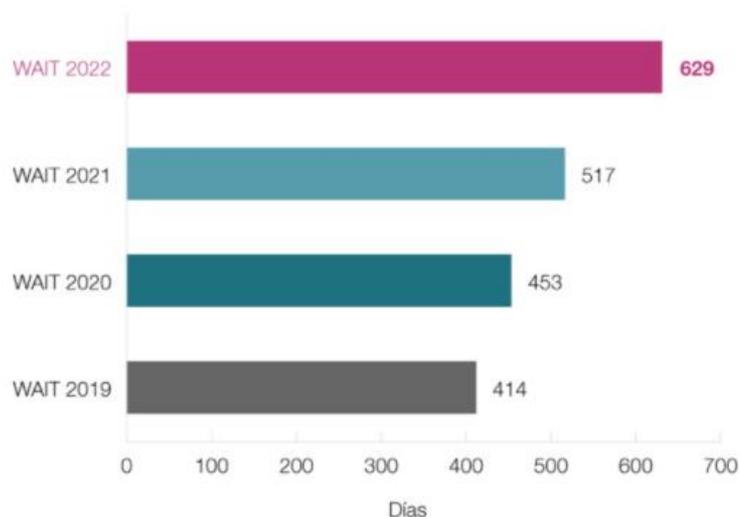
Un estudio europeo muestra que España ha pasado de un 53% a un 58% de accesibilidad a los fármacos que aprueba la EMA, frente al 88% de Alemania o el 80% de Italia

El informe también arroja una mejora en la disponibilidad de medicamentos huérfanos y un empeoramiento en el caso de los oncológicos

“Estamos trabajando con la Administración para solucionar el problema de acceso a la innovación. Se requieren medidas urgentes para mejorar los procedimientos y criterios de financiación”, subraya el director general de Farmaindustria, Juan Yermo



Evolución del tiempo medio de disponibilidad de nuevos medicamentos en España desde su aprobación por la EMA



Demora autorización - financiación



EFPIA Patients W.A Indicator 2022 Survey

Published April 2023



517
días

Incertidumbre beneficio clínico



Mar 30. doi: 10.1007/s10198-023-01584-9. Online ahead of print.

Analysis of oncological drugs authorised in Spain in the last decade: association between clinical benefit and reimbursement

P Nieto-Gómez ¹, C Castaño-Amores ², A Rodríguez-Delgado ³, R Álvarez-Sánchez ⁴

49,8
%

beneficio clínico sustancial

Falta de transparencia



MINISTERIO DE SANIDAD U=23 Castellano | Buscar

Ministerio > Áreas > Prensa y comunicación > Sanidad en datos > Servicios a la Ciudadanía > Participación Pública >

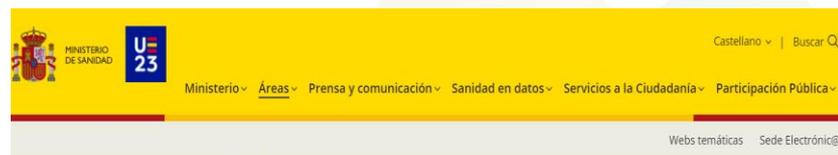
Webs temáticas Sede Electrónica

ZUZS

2 filas, mostrando todas.1

Código nacional	Principio activo o asociación*	Nombre del medicamento	Situación de financiación	Tipo de medicamento	Más Información
686211	TAFAMIDIS	VYNDAQEL 20 MG CAPSULAS BLANDAS, 30 x 1 cápsulas (unidosis)	Si	Huérfano	
728101	TAFAMIDIS	VYNDAQEL 61 MG CAPSULAS BLANDAS, 30 x 1 cápsulas (unidosis)	No financiado por resolución	Huérfano	

01/06/23



MINISTERIO DE SANIDAD U=23 Castellano | Buscar

Ministerio > Áreas > Prensa y comunicación > Sanidad en datos > Servicios a la Ciudadanía > Participación Pública >

Webs temáticas Sede Electrónica

ZUZS

2 filas, mostrando todas.1

Código nacional	Principio activo o asociación*	Nombre del medicamento	Situación de financiación	Tipo de medicamento	Más Información
686211	TAFAMIDIS	VYNDAQEL 20 MG CAPSULAS BLANDAS, 30 x 1 cápsulas (unidosis)	Si	Huérfano	
728101	TAFAMIDIS	VYNDAQEL 61 MG CAPSULAS BLANDAS, 30 x 1 cápsulas (unidosis)	Si para determinadas indicaciones/condiciones	Huérfano	

Mecanismos de acceso rápido a tratamientos



Acceso temprano a los medicamentos

Comité Evaluación de Medicamentos en Situaciones Especiales

Indicación

Financiación

Criterios de inclusión en EC

Contraindicación de alguna alternativa terapéutica

Interacciones

Ventajas adicionales de alguna alternativa en ese paciente

Posología

Efectos Secundarios

Limitación de alternativas si fracaso

Coste

Solicitud de Inclusión de medicamentos en la GFT con PFT

Acceso temprano a los medicamentos

Medicamentos pendientes de decisión de financiación

- No deberían utilizarse con cargo al SNS hasta no tener una decisión afirmativa de inclusión.
- Actuar con prudencia.
- No es recomendable incluirlos como práctica habitual.
- Utilizarlos sólo en aquellos casos valorados individualmente por la CFT o CEMSE **que carezcan de alternativas terapéuticas.**

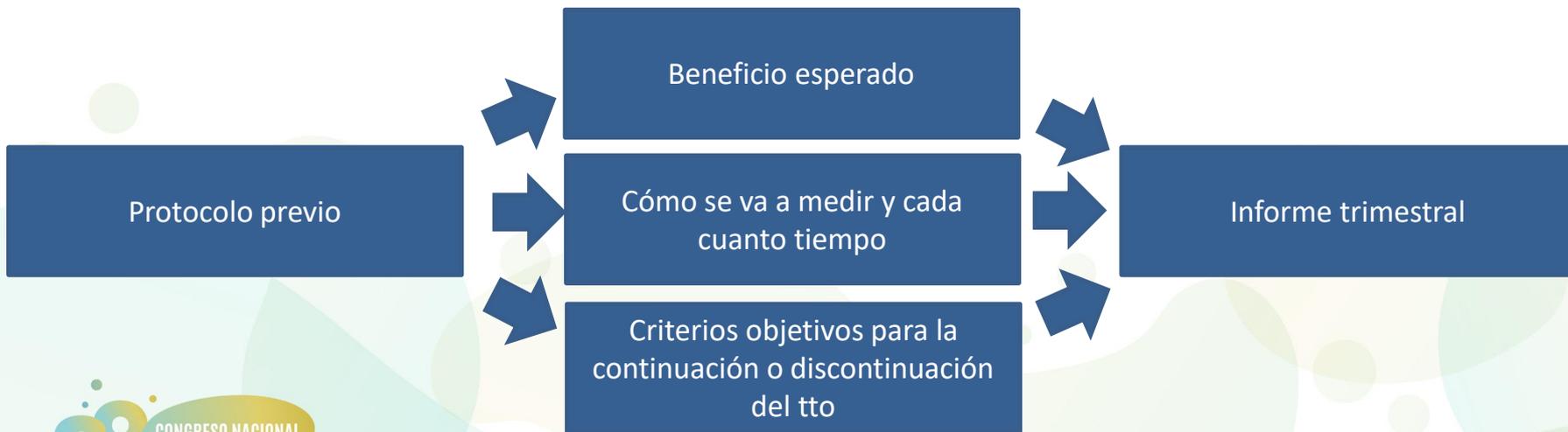
Acceso temprano a los medicamentos

Medicamentos con resolución de no financiación

- Los medicamentos no financiados no deberían utilizarse con cargos a fondos públicos.
- Cada caso debe valorarse individualmente por la CFT o CEMSE.
- **No existe otra alternativa terapéutica** para el paciente solicitado.
- Debe valorarse la utilización como caso excepcional y limitado a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas y se espere un beneficio relevante, atendiendo a criterios de urgencia.

Acceso temprano a los medicamentos

Medicamentos con resolución de no financiación:



Condiciones de financiación de tafamidis (01/06/2023)

INCLUIDO en la prestación farmacéutica **CON RESTRICCIÓN A LA INDICACIÓN AUTORIZADA** (tratamiento de la ATTRwt o ATTRv en pacientes adultos con miocardiopatía) en pacientes **QUE CUMPLAN LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:**

- ✓ ATTRwt \geq 60 años y ATTRv \geq 45 años
- ✓ Pacientes con fracción de eyección preservada y con evidencia de afectación cardíaca mediante ecocardiografía, con un grosor de la pared del tabique interventricular en la diástole final >12 mm.
- ✓ Clase I a III de la NYHA 
- ✓ Antecedentes de IC
- ✓ Fenotipo cardíaco predominante, confirmado mediante genotipado de TTR
- ✓ Presencia de depósito de amiloide de TTR en muestras de biopsia 
- ✓ Gammagrafía confirmatoria
- ✓ Test de la marcha de 6 minutos (TM6M) de >100 m.
- ✓ NT-proBNP \geq 600 pg/mL
- ✓ No haber recibido tx corazón o hígado 
- ✓ No tener implantado un dispositivo de asistencia ventricular 
- ✓ No estar recibiendo otros ttos modificadores de la enfermedad

DEBATE



Gracias por su atención
Eskerrik asko zure
denboragatik
Gràcies per la seva atenció
Grazas pola súa atención

mrsagrado@salud.madrid.org

esthgonzalez@hotmail.com