



# ENCUENTRO CON EXPERTOS 7

MEDICINA DE PRECISIÓN: ¿QUÉ ESPERAR EN CARDIOLOGÍA?

MIGUEL ANGEL RODRIGUEZ SAGRADO

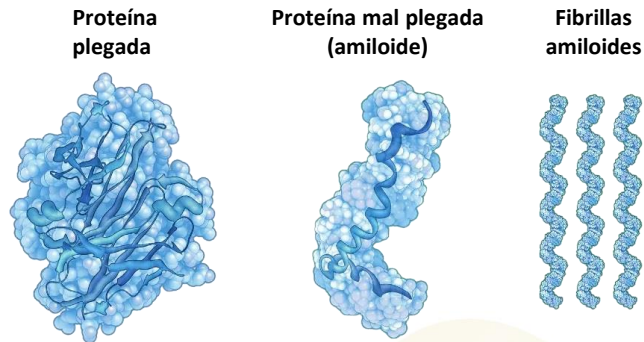
*Jefe de Sección Servicio de Farmacia*

# 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)<sup>1-3</sup>
- La **amiloidosis por cadenas ligeras (AL)** y la **amiloidosis por transtiretina (ATTR-CM)** son los dos principales tipos de amiloidosis que afectan el corazón<sup>3</sup>
- La amiloidosis cardíaca es una **patología progresiva, de mal pronóstico y de pobre calidad de vida**<sup>4</sup>

## Supervivencia



**3,6 años**  
ATTRwt<sup>5</sup>

**2,5 años**  
ATTRv<sup>5</sup>

**<6 meses**  
AL<sup>6</sup>

tras diagnóstico sin tratamiento

Visitas hospitalarias en los 3 años previos al diagnóstico



**17**

(hospitalizaciones, urgencias y consultas ambulatorias)<sup>4</sup>



Figura creada a partir de Ruberg FL, 2019<sup>7</sup>

# Tafamidis está recomendado en guías internacionales<sup>1-5</sup>

## Guías Sociedad Internacional de Amiloidosis 2022<sup>1</sup>

ISA Guidelines

ISA  
INTERNATIONAL  
SOCIETY OF  
AMYLOIDOSIS

## Posicionamiento Europeo Amiloidosis Cardíaca 2021<sup>4</sup>

POSITION PAPER

 ESC  
European Society  
of Cardiology

## Guías Europeas Insuficiencia cardíaca 2021<sup>3</sup>

ESC GUIDELINES

 ESC  
European Society  
of Cardiology

## Guías Americanas Insuficiencia cardíaca 2022<sup>2</sup>

AHA/ACC/HFSA Guidelines

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

## Guías Japonesas Amiloidosis Cardíaca 2020<sup>5</sup>

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**<sup>1</sup>



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



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







Tafamidis fue **bien tolerado**<sup>1,2</sup>

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

# Tafamidis es un tratamiento eficaz y seguro a largo plazo independientemente el genotipo y de la clase NYHA basal<sup>2,4</sup>

## 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

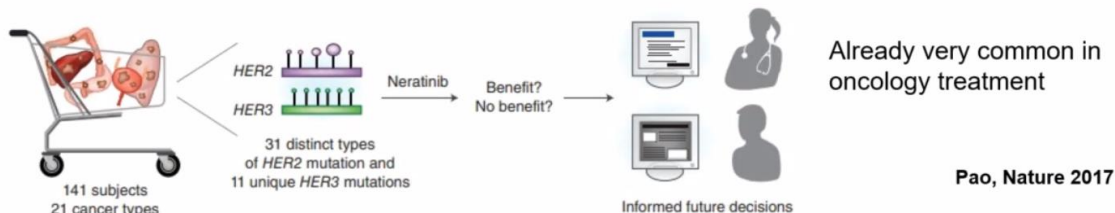
El estudio genético a  
disposición del clínico

Avances en técnicas  
de imagen

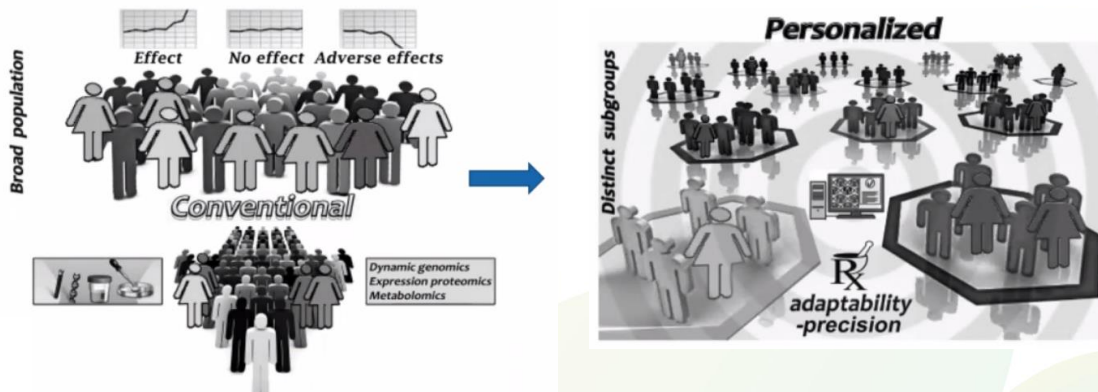
Mejora en la comprensión de  
los mecanismos  
fisiopatológicos de la  
enfermedad

# Hacia la medicina de precisión

## Targeted, personalized approach – imaging – biomarkers - treatment

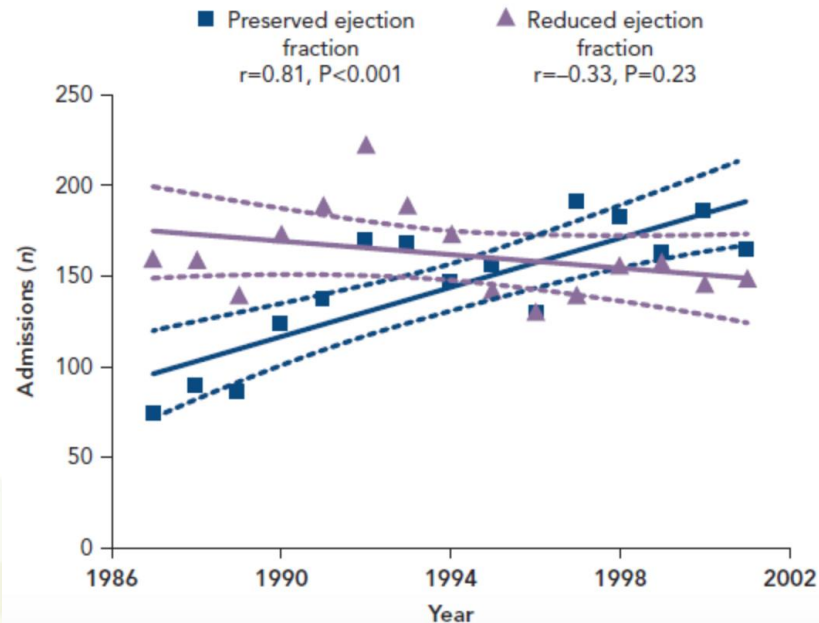
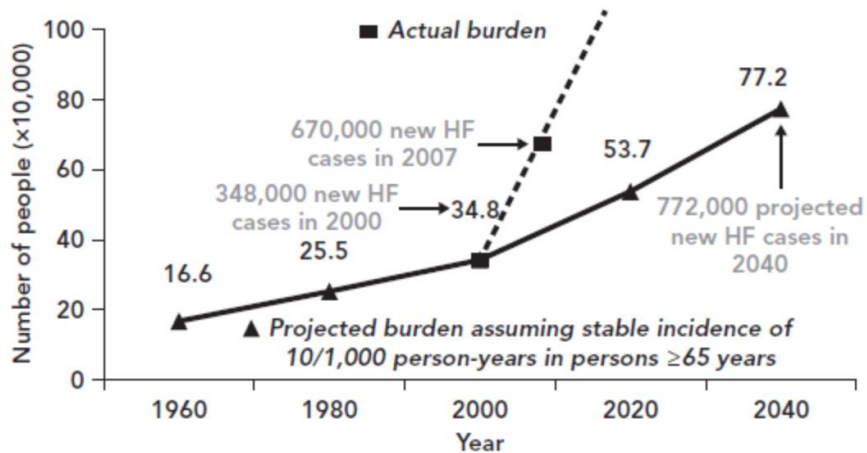


Pasipoularides A.  
Int. J Cardiol 2017



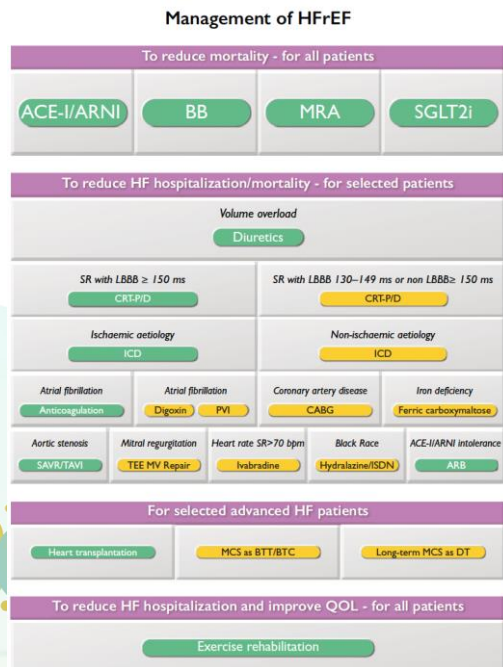
# Hacia la medicina de precisión en IC

## Impacto de IC

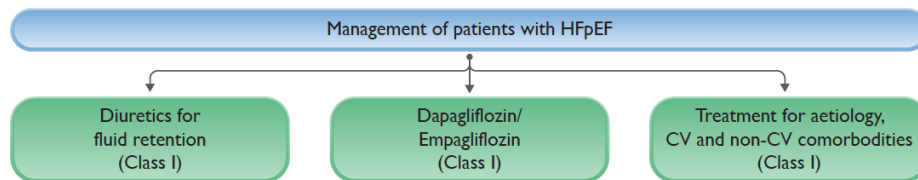


# Hacia la medicina de precisión en IC

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

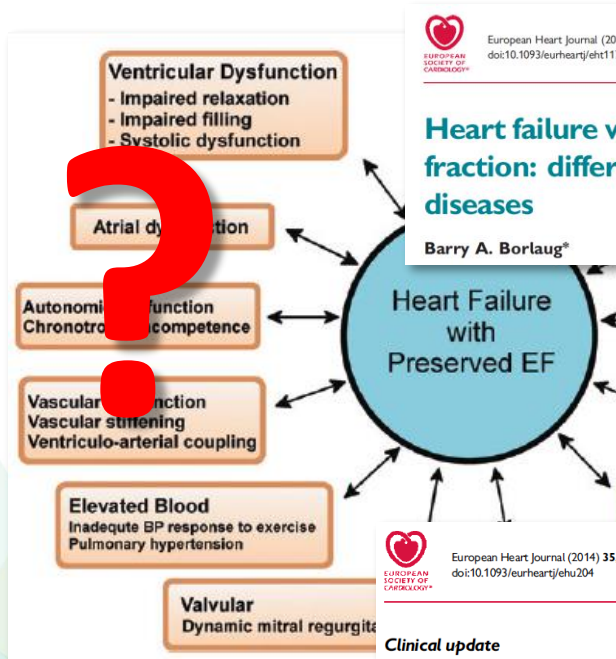


## 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



# 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 Upadhy, MD  
Winston-Salem, North Carolina

---

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

**REVIEW**

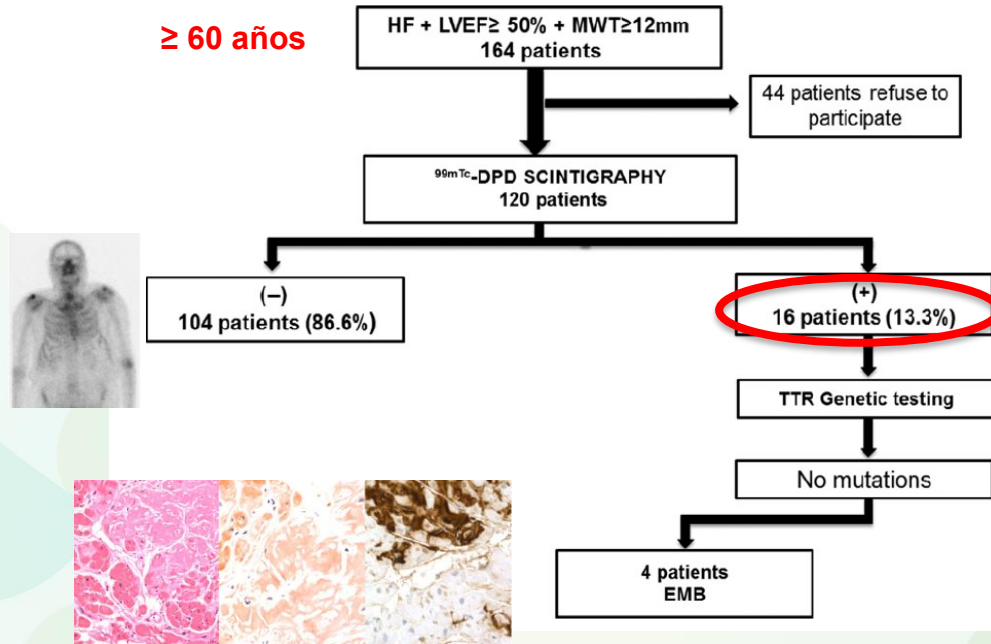
**Clinical update**

**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**





# Hacia la medicina de precisión

*Más allá de la FEVI preservada*

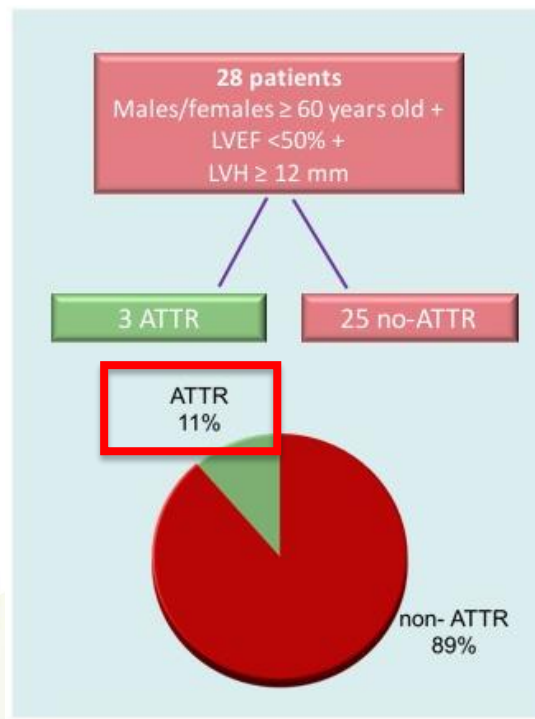
## Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths

	Total (N = 108)	Bologna & Madrid (N = 108)	London <sup>8</sup> (N = 99)	Boston <sup>9</sup> (N = 121)
<b>Echocardiography</b>				
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			
<b>LVH pattern:</b>				
1. No LVH	1 (0.9%)			
2. Symmetric	82 (75.9%)			
3. Asymmetric	25 (23.1%)			
Left ventricular mass index (g/m <sup>2</sup> )	203 ± 69			
Mean TD (ms)	180 ± 53			
Restrictive filling pattern	35 (35%)			
Pericardial effusion	45 (42.1%)			
<b>Echo characteristics</b>				
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*

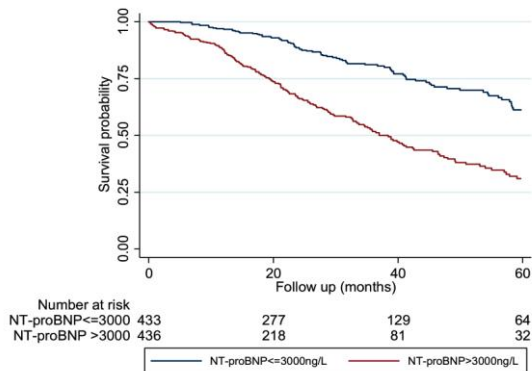
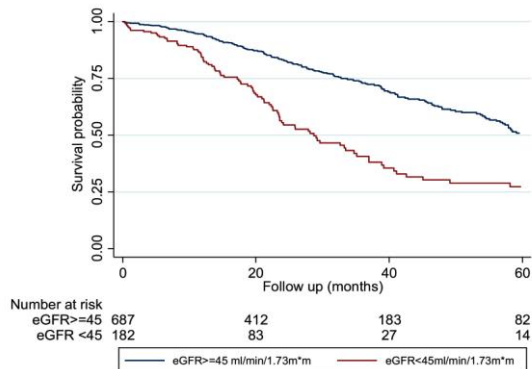
### Gillmore et al. (NAC) ATTRv and ATTRwt

#### Staging parameters:

eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

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*

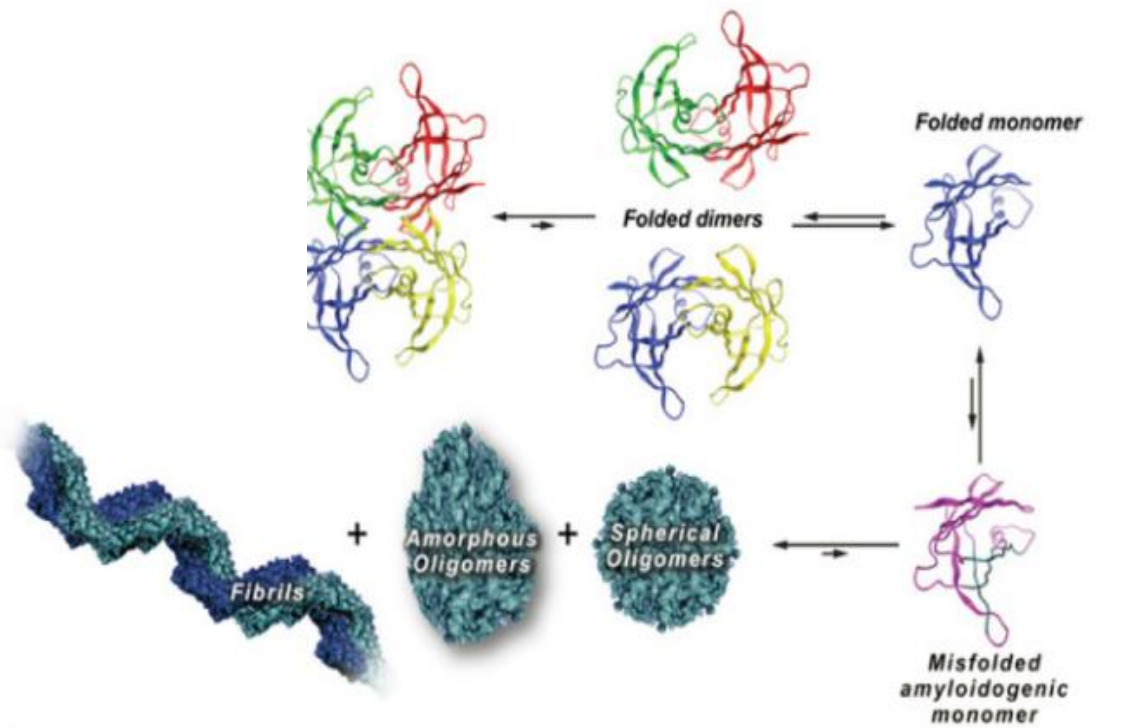
Amyloidosis type	Protein	Extent affected the heart	Median survival (months)	Treatment
Primary (AL)	Immunoglobulin light chain	50%	13 (4 if HF at diagnosis and if not treated)	Chemotherapy + BMT
Secondary (AA)	Serum amyloid A	5%	24.5	Treatment for underlying inflammatory/infectious process
Hereditary 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



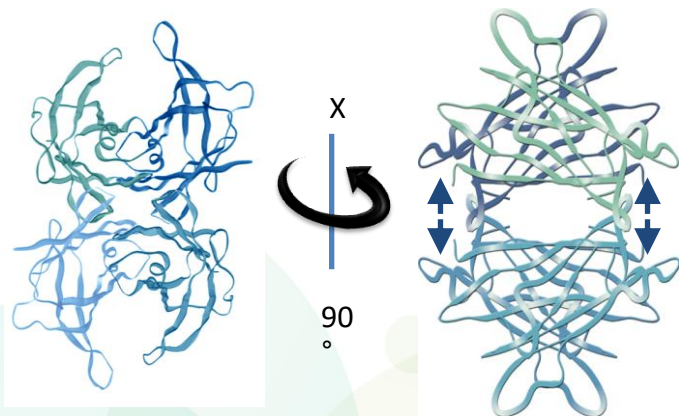
# Hacia la medicina de precisión

## *Amiloidosis cardíaca por transtiretina*



# Hacia la medicina de precisión

## *Transtiretina (TTR)*



Cromosoma 18

Tetramero: 127 aminoácidos × 4

Síntesis:

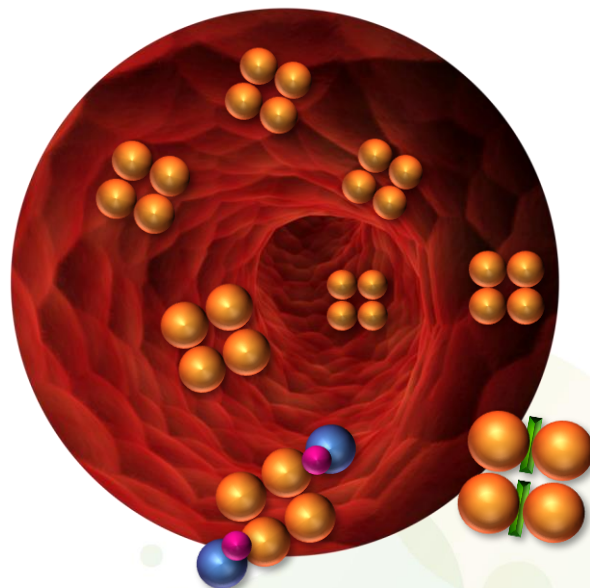
- **HEPÁTICA (95%)**
- Retina
- Plexo coroideo

# Hacia la medicina de precisión

## *Transtiretina (TTR)*

### Proteína transportadora:

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

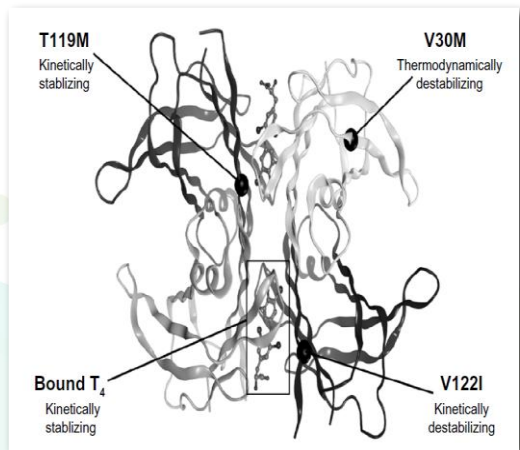




# Hacia la medicina de precisión

## *Amiloidosis por transtiretina (ATTR)*

**Hereditaria**



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

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



# Hacia la medicina de precisión

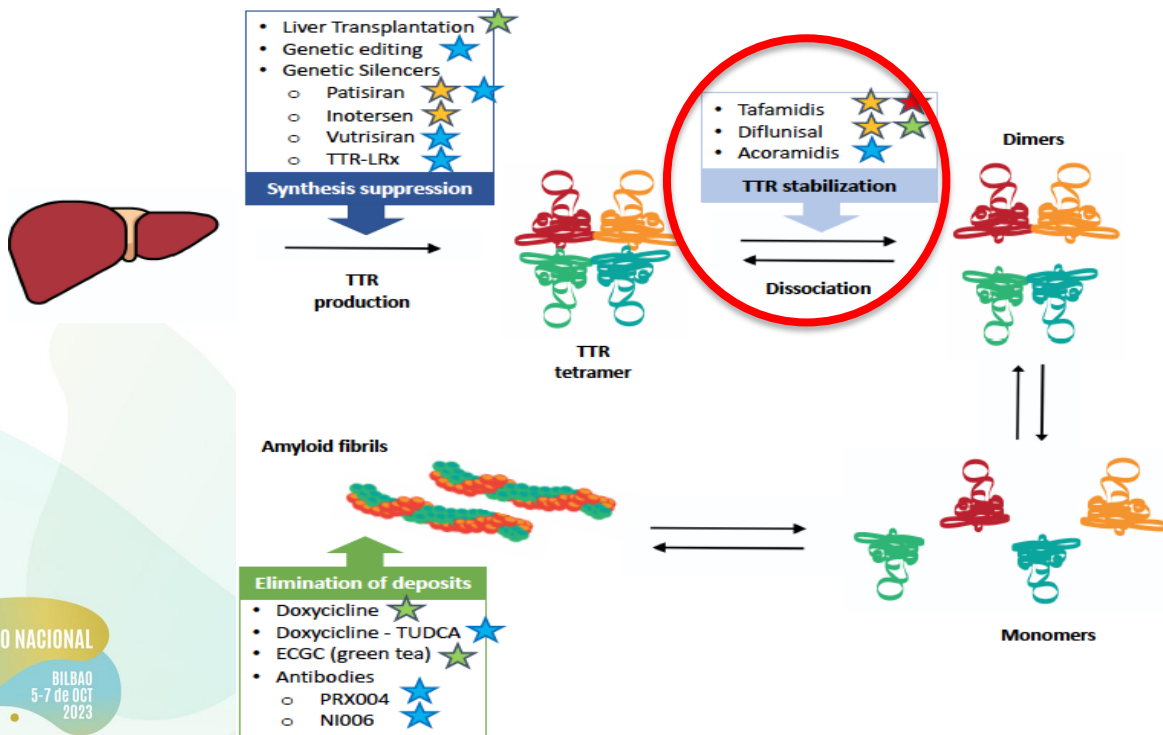
## *Amiloidosis por transtiretina (ATTR)*

### 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

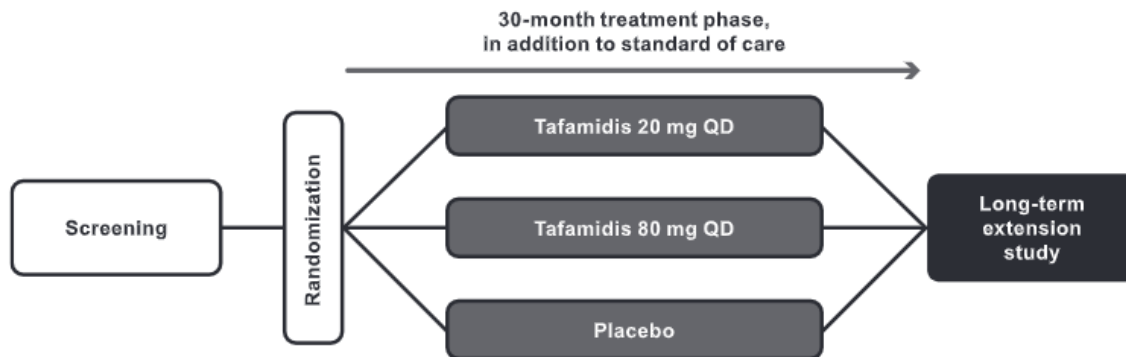
- **NT-proBNP  $\geq$  600 pg/mL**
- **> 100 metros en el Test de 6 minutos**

# 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

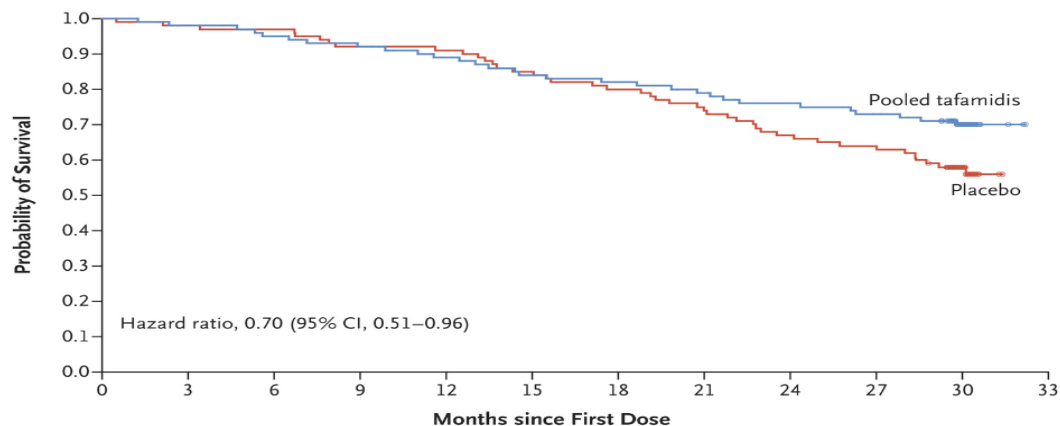
Characteristic	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Age, mean (SD)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
Male, n (%)	241 (91.3)	157 (88.7)
ATTRm, n (%)	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt, n (%)	201 (76.1)	134 (75.7)

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>
<b>Pooled Tafamidis</b>	264	138 (52.3)	0.48	0.68 (0.56–0.81)
<b>Placebo</b>	177	107 (60.5)	0.70	

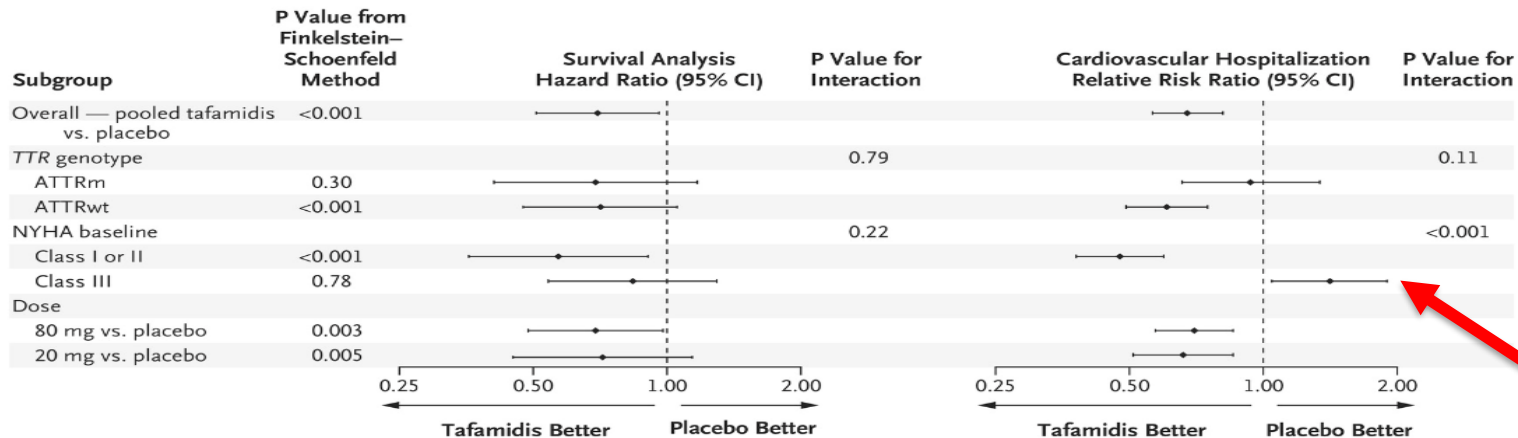
Reducción del 32% en la tasa de hospitalizaciones en el grupo Tafamidis frente a placebo.



# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

*Estabilizadores de TTR: Tafamidis*

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

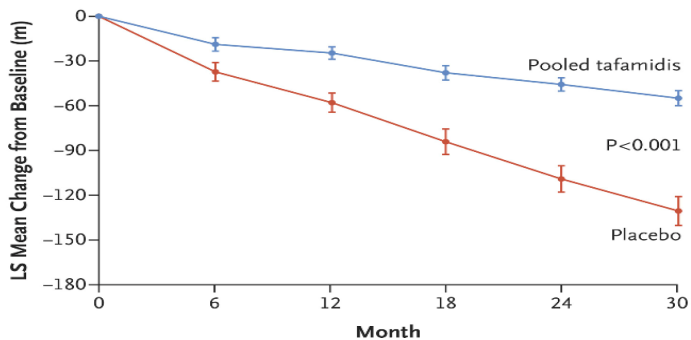


# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

*Estabilizadores de TTR: Tafamidis*

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

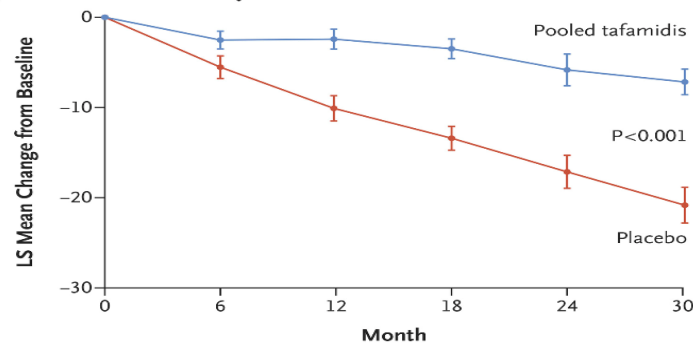
**A** Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



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

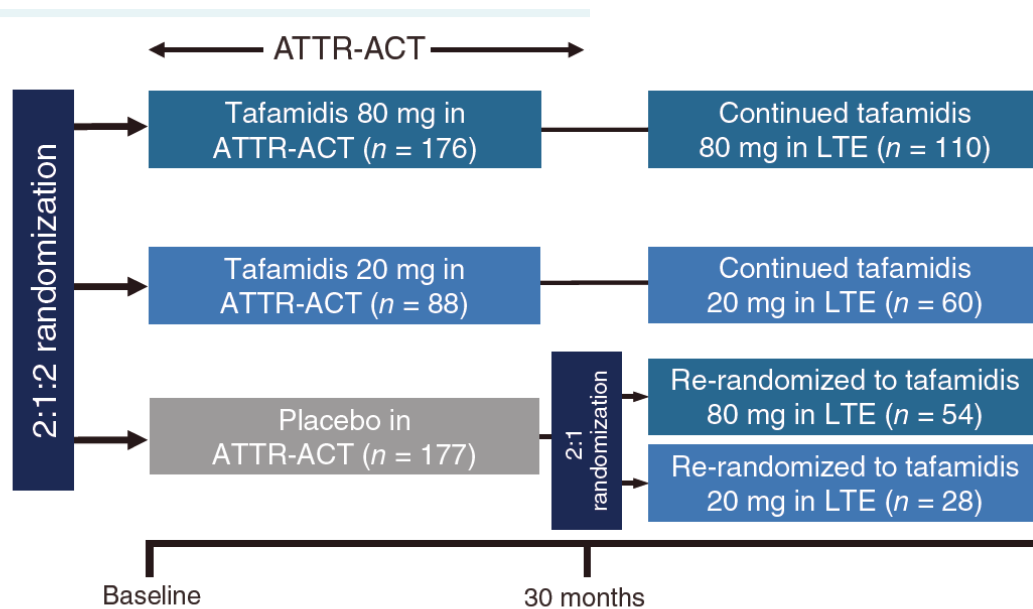
Tafamidis	264	241	221	201	181	170
Placebo	177	159	145	123	96	84

# ¿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

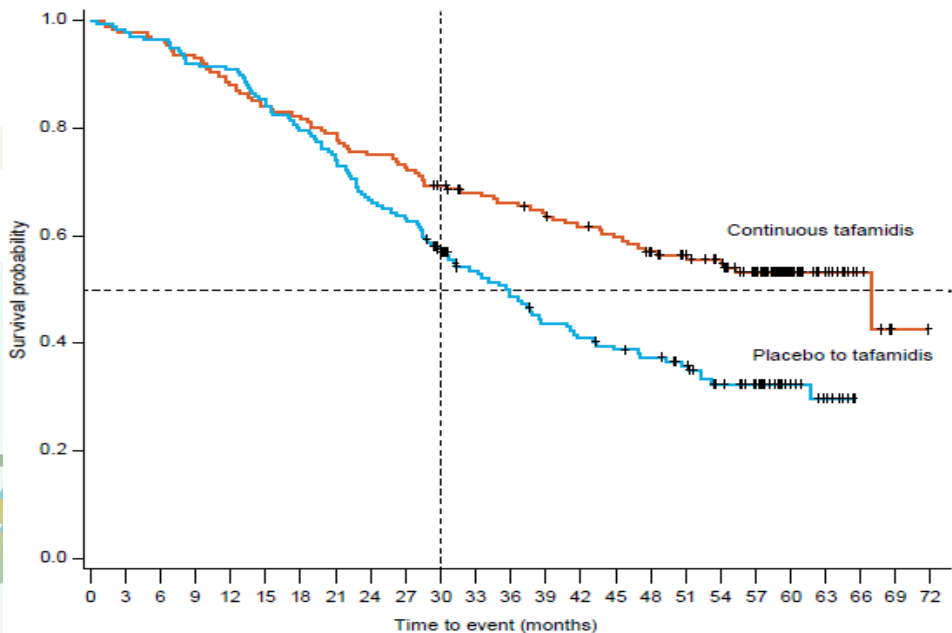
## Tafamidis: Datos a largo plazo



# 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
<b>Class I + II</b>		
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	<b>51%</b>	
<b>Class III</b>		
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	<b>20%</b>	

# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

*Tafamidis: Nuestra experiencia*

## Desde noviembre de 2014:

9 patients incluídos

**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

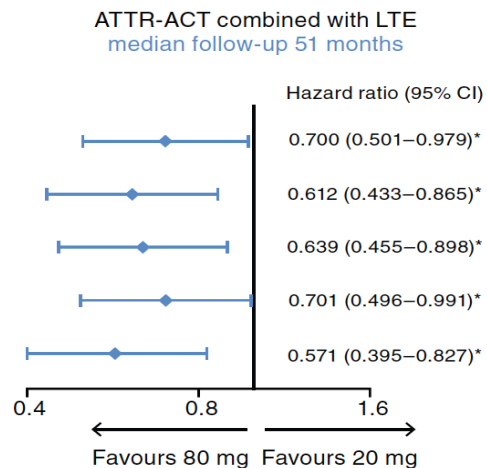
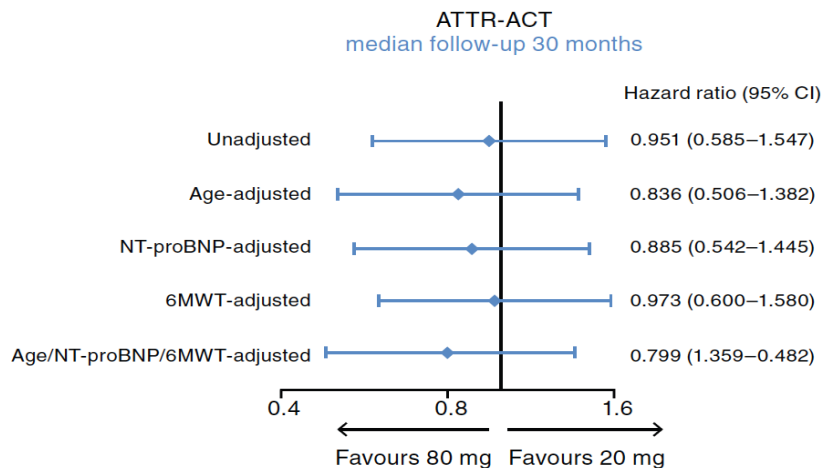




# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

## Tafamidis: Dosis óptima

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



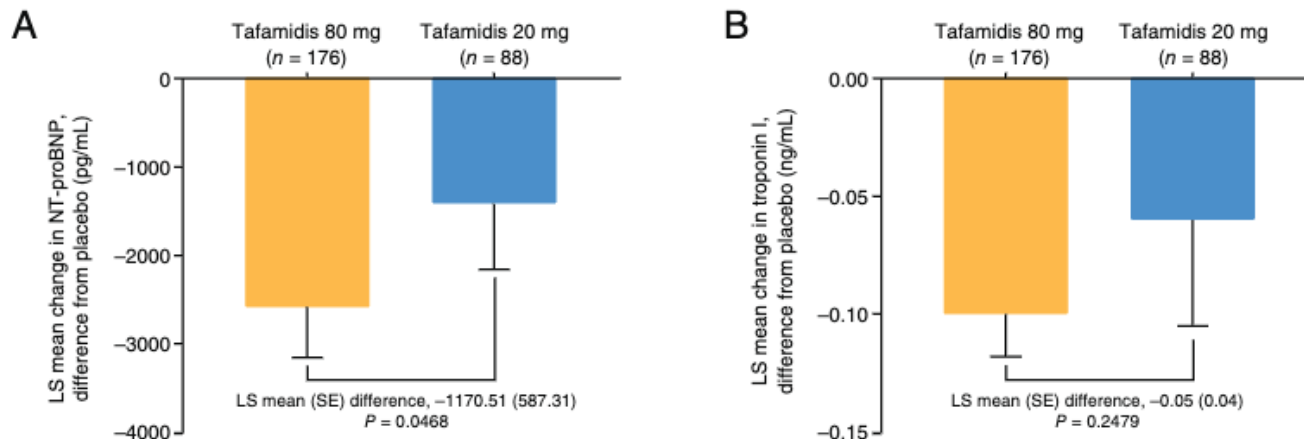
30% de reducción relativa en el riesgo de muerte con 80mgr. vs 20mgr. (p 0.0374)

# 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.

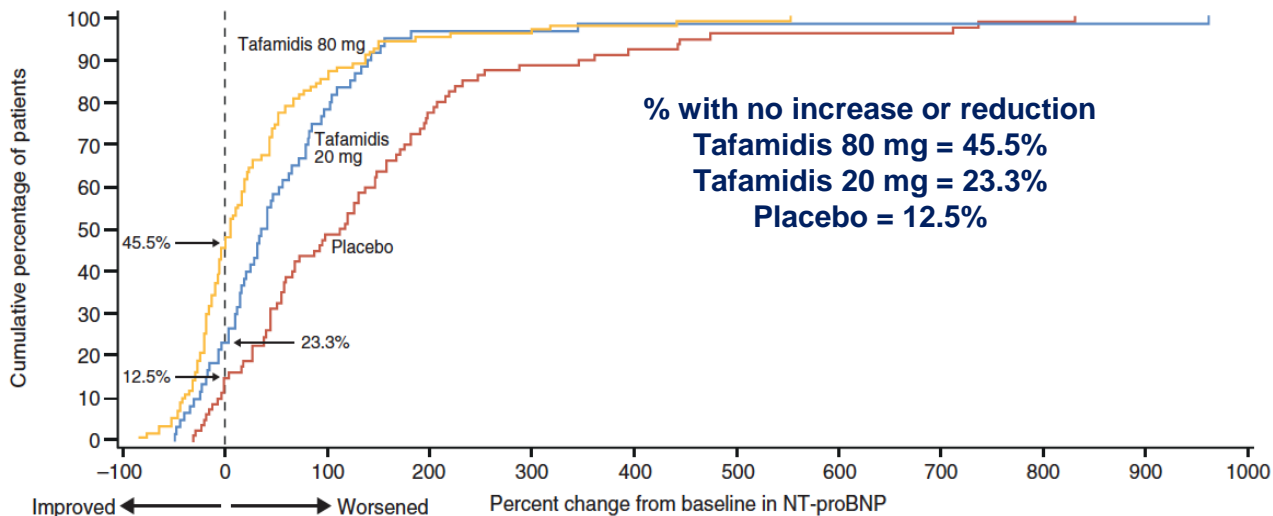


# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

*Tafamidis: Dosis óptima*

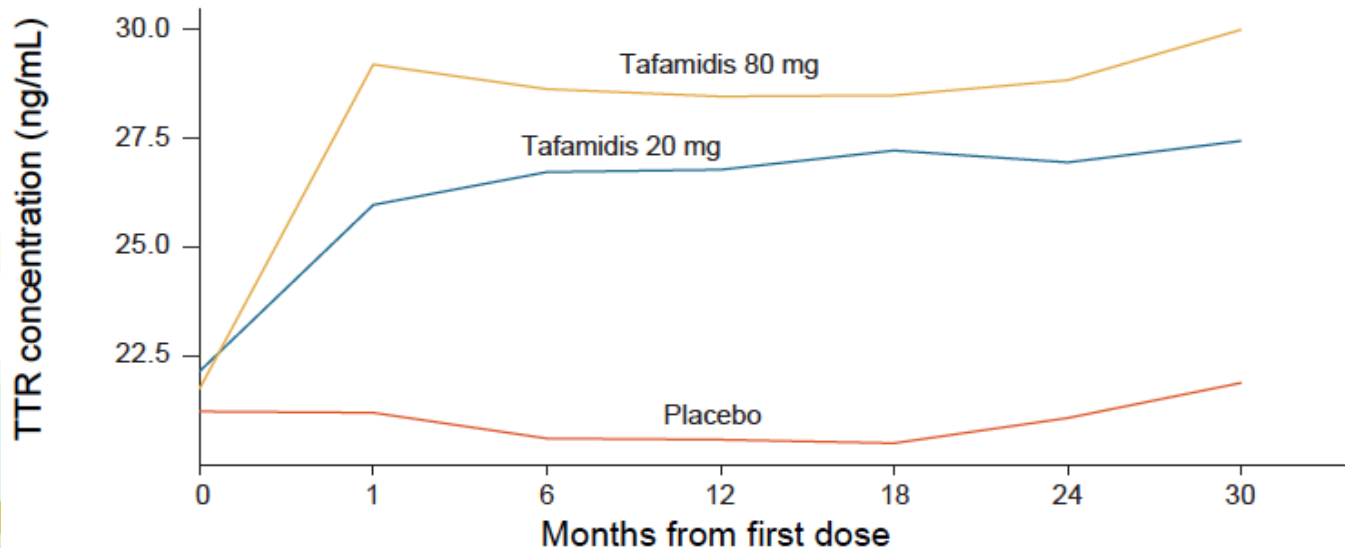
**Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study**

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*



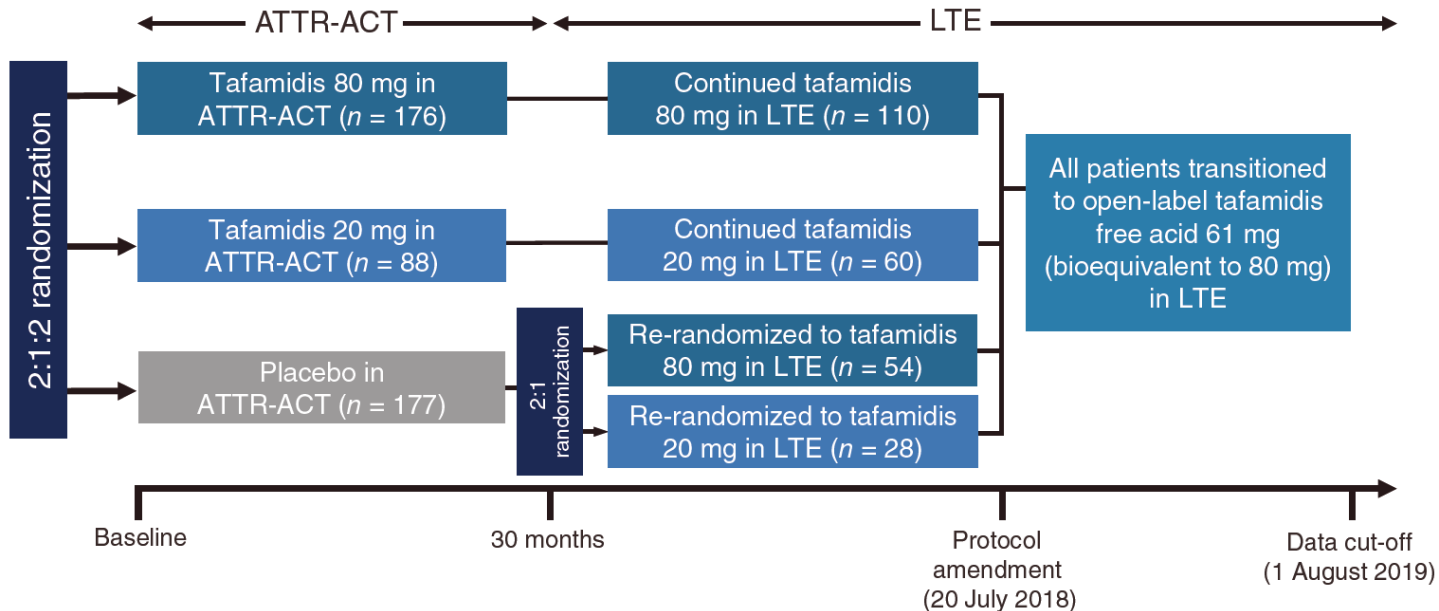
# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

## 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; TESAE, 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.

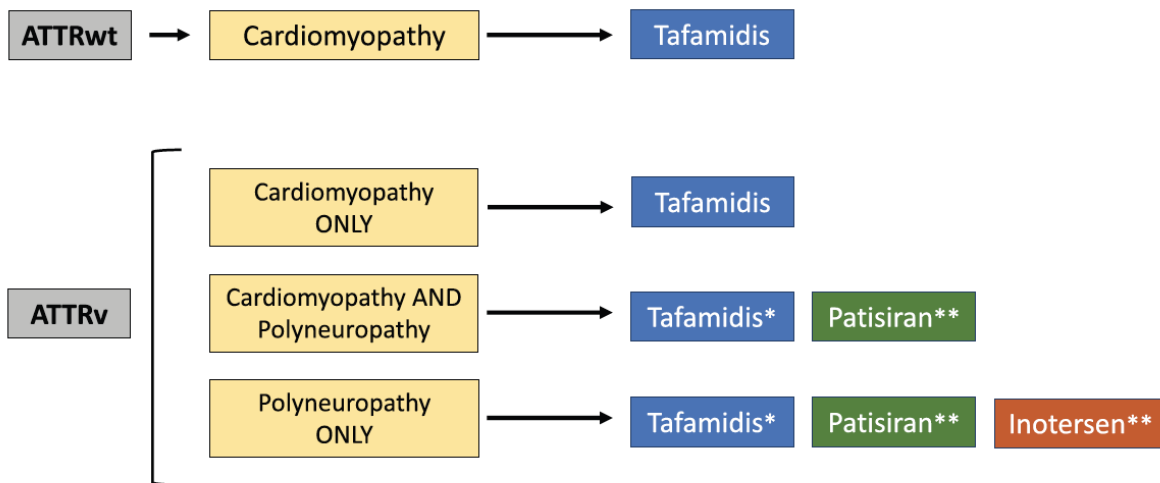
**I**

**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

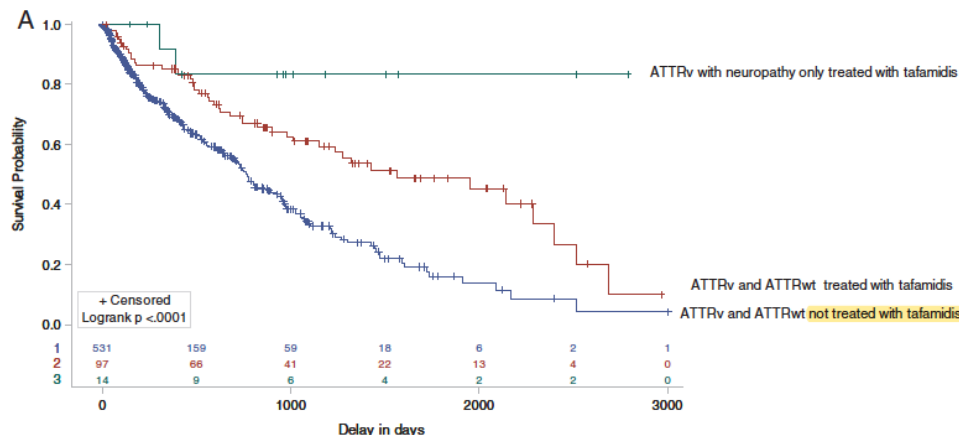


# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

*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

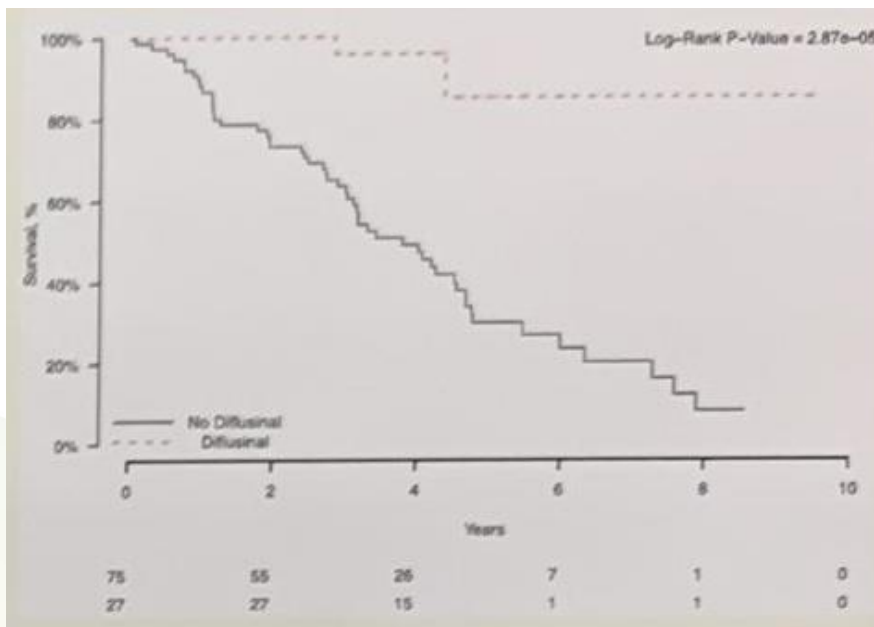
# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

*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

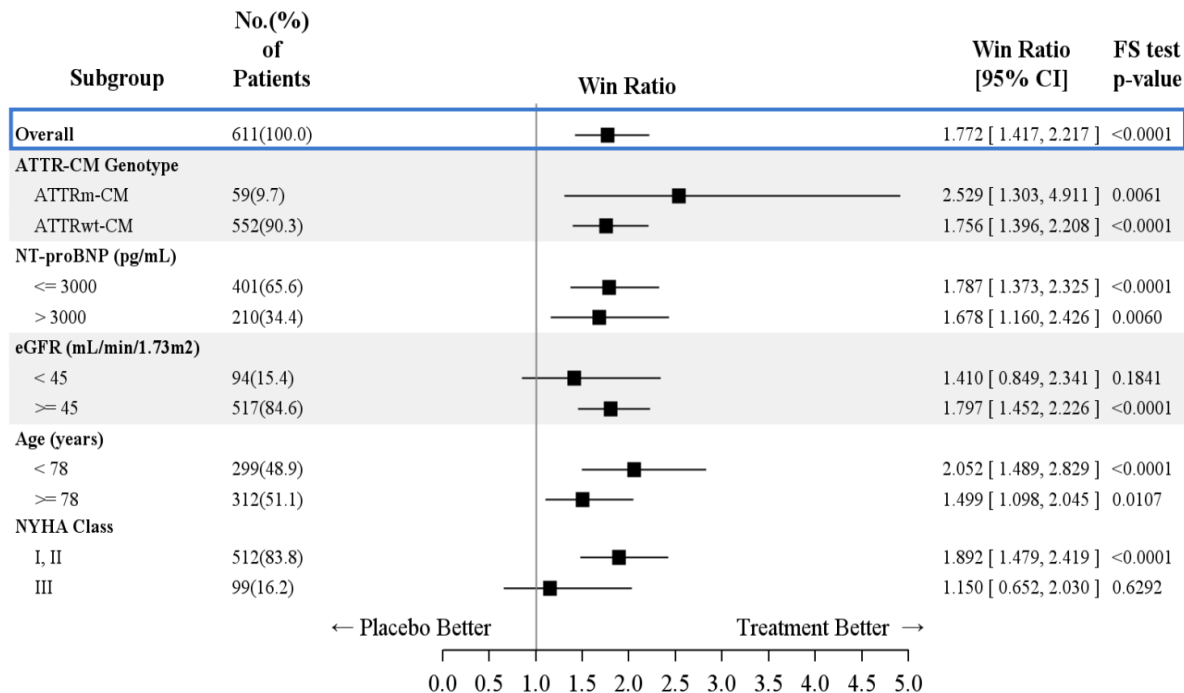
Monitorización mensual: Función renal y tolerancia digestiva

Casos seleccionados

# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

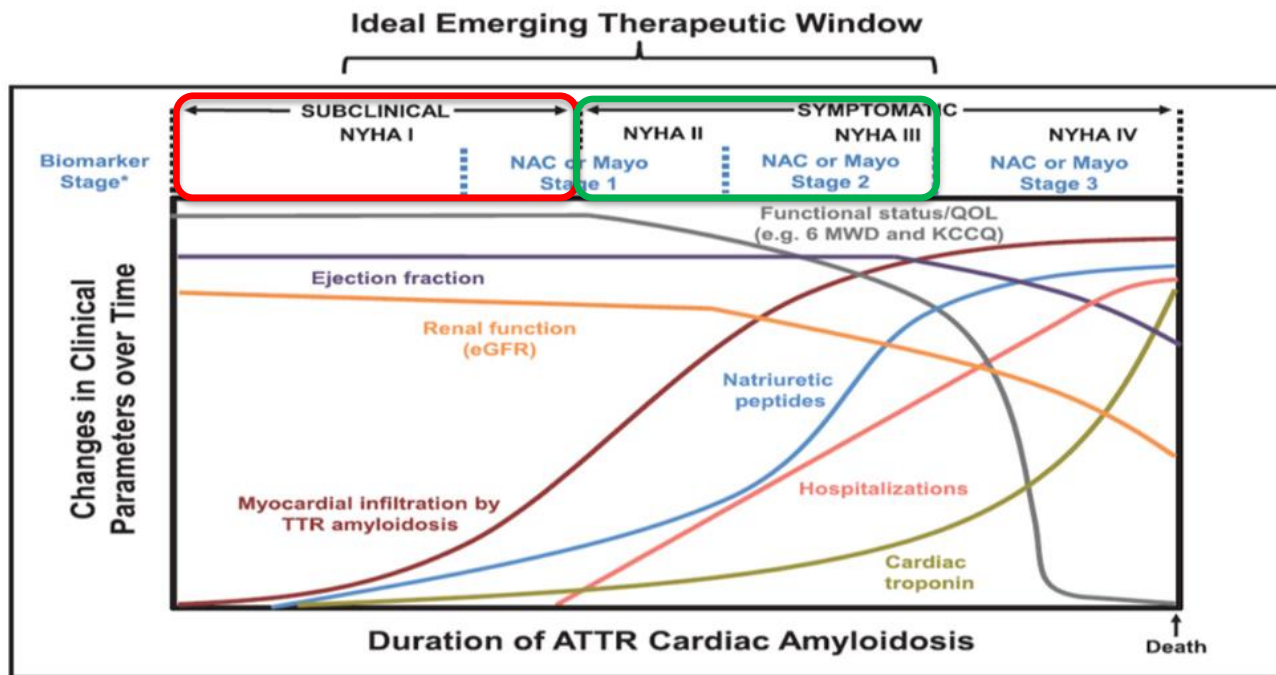
Estabilizadores de TTR: AG10

## ATTRibute-CM: Primary Outcome Overall and by Subgroups

# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

## Estabilizadores de TTR

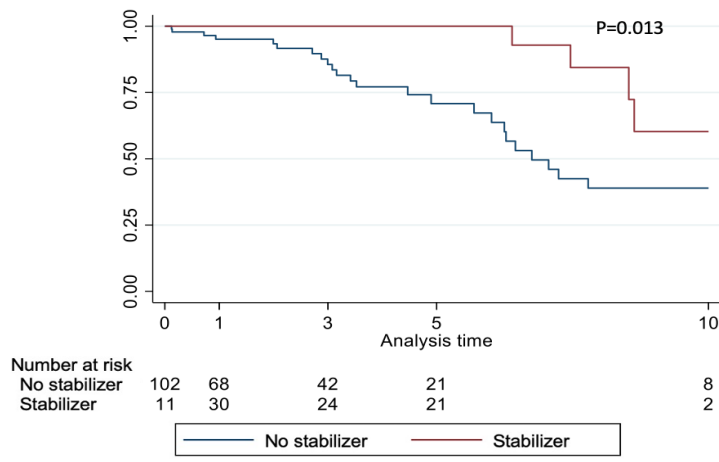


# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

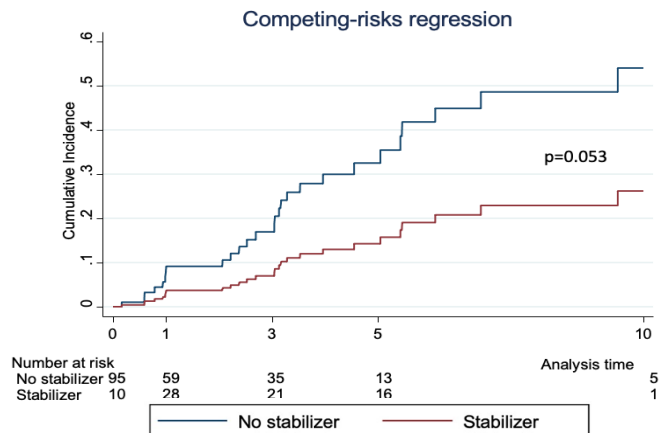
## Estabilizadores de TTR en NYHA I

### Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms

Supervivencia según tratamiento



Tiempo a IC según tratamiento o no con estabilizadores



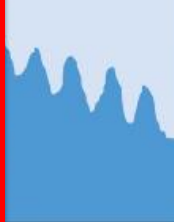
# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

## Estabilizadores de TTR en NYHA I

### Early Treatment of Cardiac ATTR

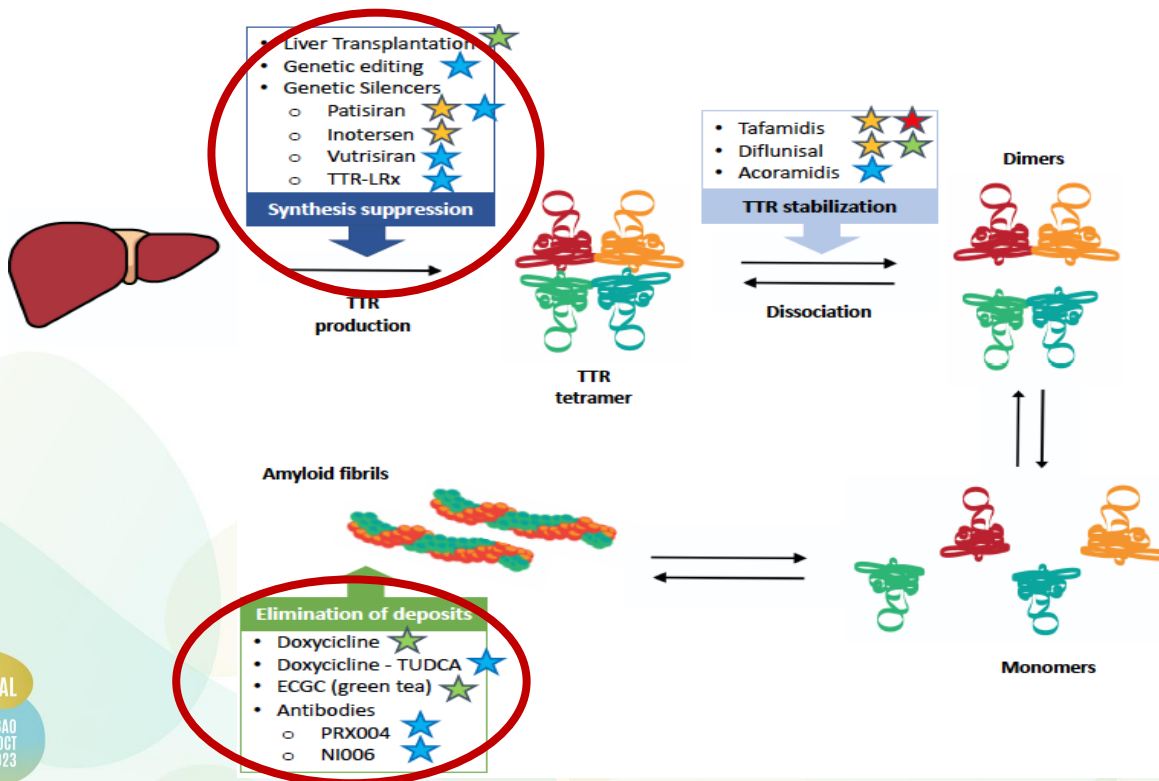
“To Remove the Weeds, You Have to Get the Roots”\*

Daniel Lenihan, MD,<sup>a,b</sup> Richard K. Cheng, MD, MSc<sup>c</sup>

	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

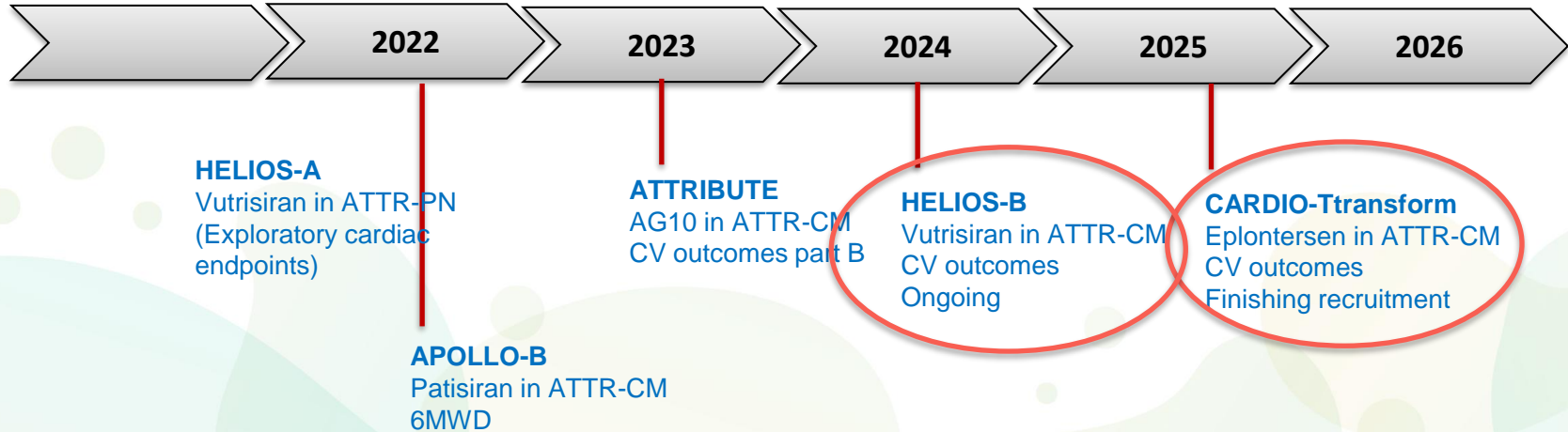


# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina



# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

Ensayos clínicos fase III en ATTR-CM



# Amiloidosis cardíaca por Transtiretina

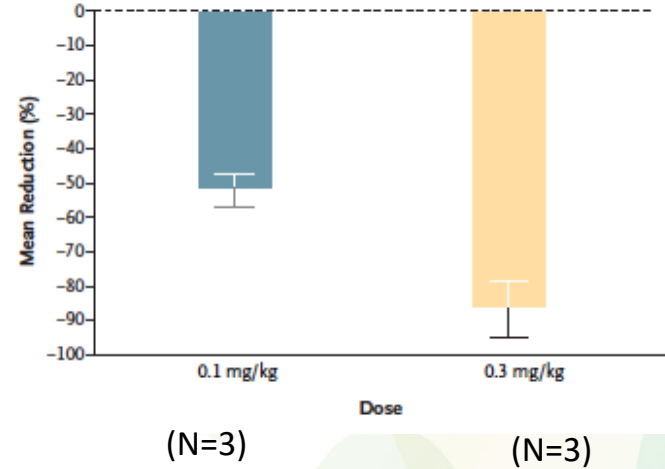
*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

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

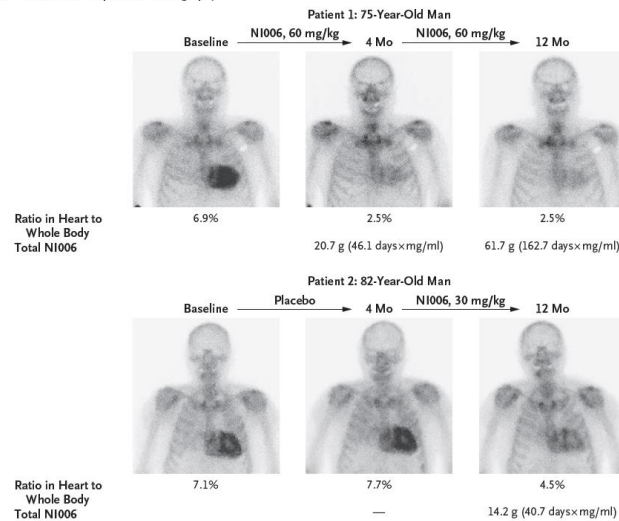
Table 2. Adverse Events during the Placebo-Controlled, Ascending-Dose Phase.\*

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)
<b>Any adverse event</b>							
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
<b>Severe adverse event, grade 3</b>							
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
<b>Serious adverse event</b>							
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
<b>Drug-related adverse event</b>							
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
<b>Adverse event leading to temporary discontinuation of NI006 or placebo — no. (%)</b>							
Adverse event leading to withdrawal from the trial	0	0	0	0	0	0	1 (8)
<b>Adverse event leading to withdrawal from the trial</b>							
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

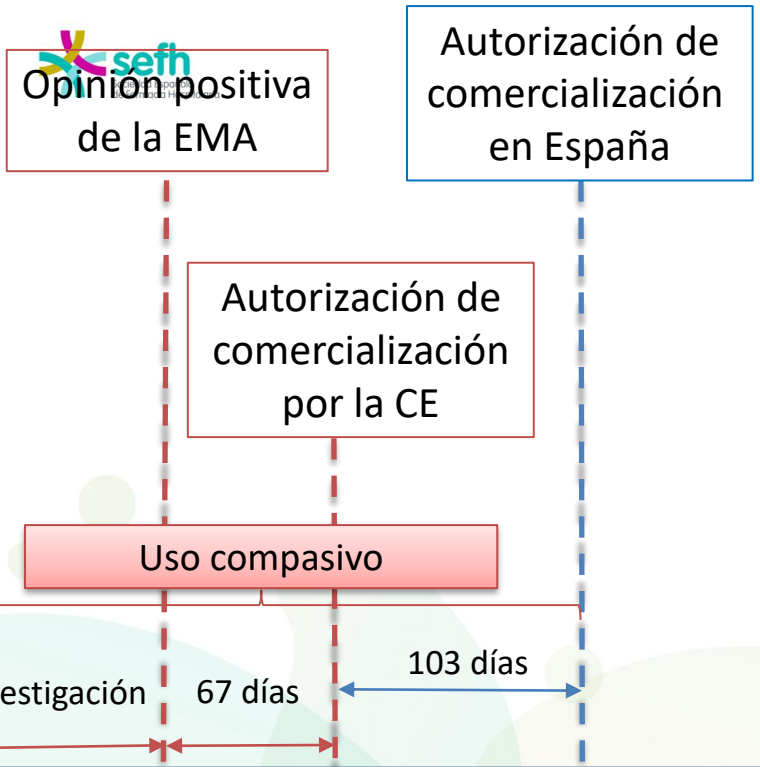
Investigación

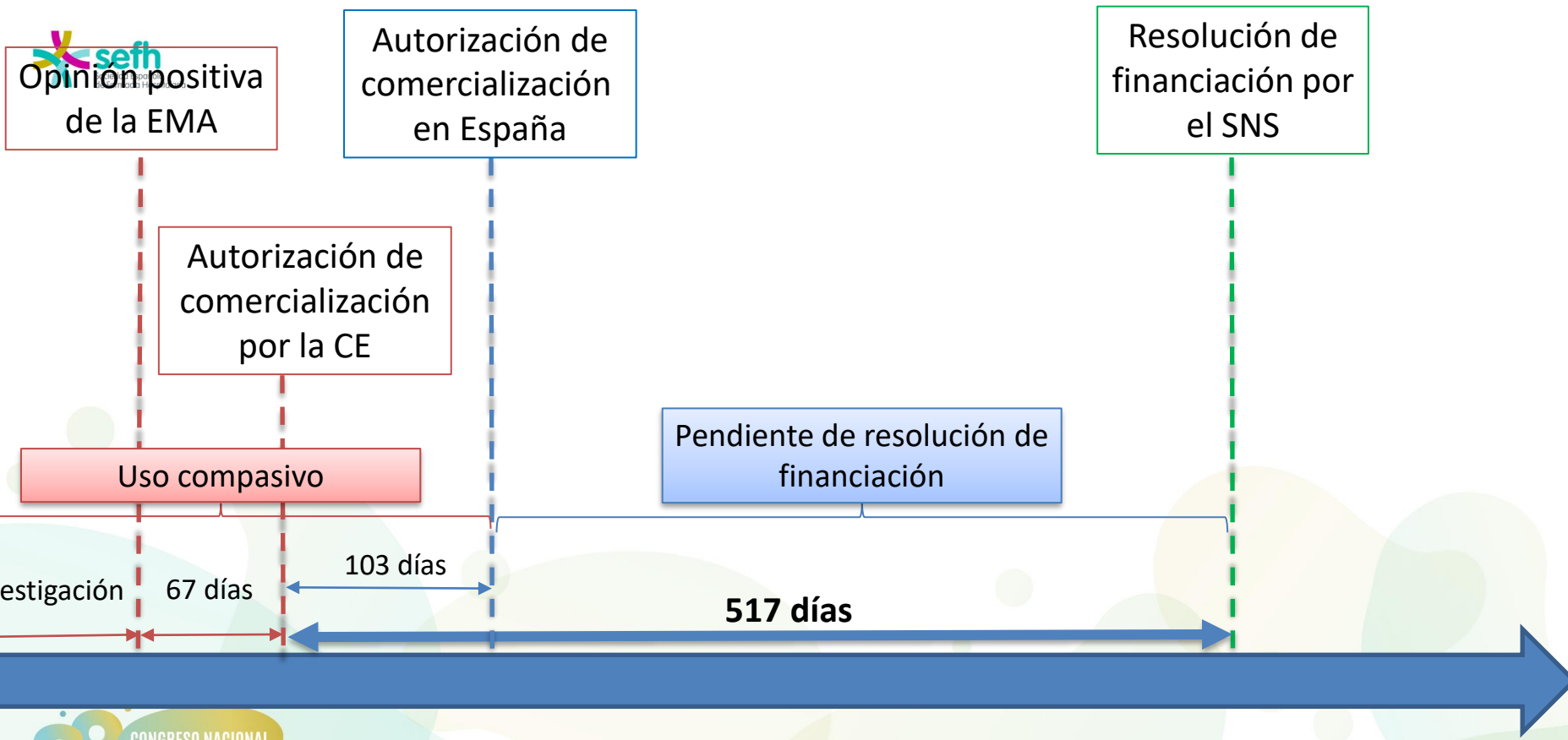
67 días

103 días

**68** CONGRESO NACIONAL  
SEFH  
BILBAO  
5-7 de OCT  
2023

# El *viaje* del medicamento innovador





  
Opinión positiva  
de la EMA

Autorización de  
comercialización  
en España

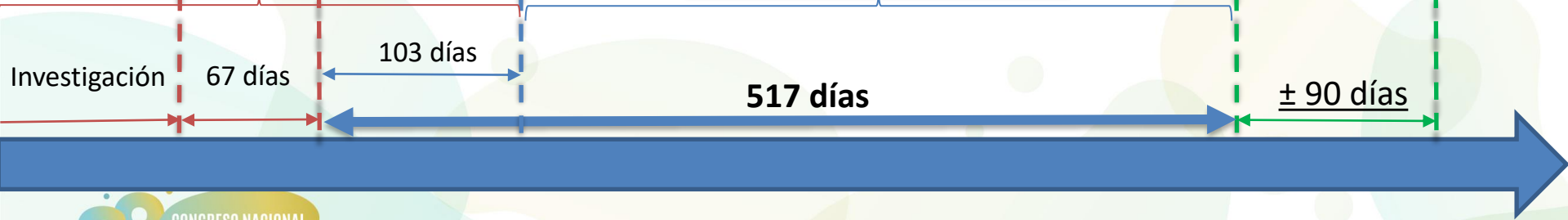
Resolución de  
financiación por  
el SNS

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

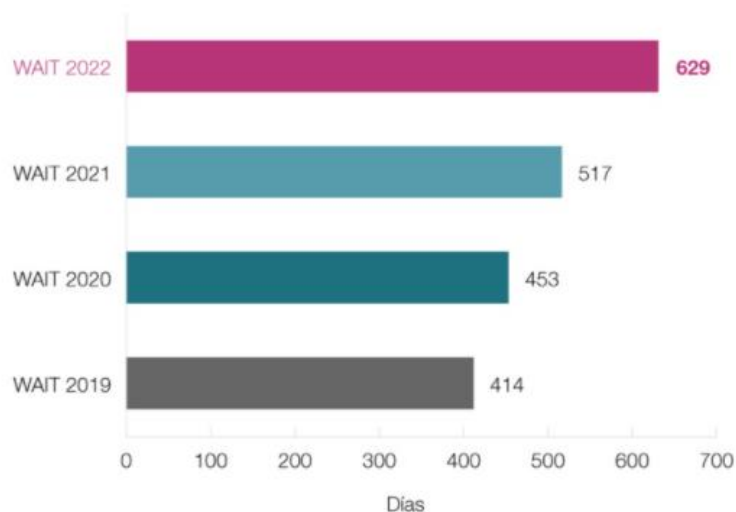
Un estudio europeo muestra que España ha pasado de un 53% a un 58% de accesibilidad a los fármacos que aprueba la EMA, frente al 88% de Alemania o el 80% de Italia

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 <sup>1</sup>, C Castaño-Amores <sup>2</sup>, A Rodríguez-Delgado <sup>3</sup>, R Álvarez-Sánchez <sup>4</sup>

49,8  
%

beneficio clínico sustancial

# Falta de transparencia



MINISTERIO DE SANIDAD U=23 Castellano | Buscar Q

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

Webs temáticas Sede Electrónica

ZUZ5

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 Q

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

Webs temáticas Sede Electrónica

ZUZ5

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.**

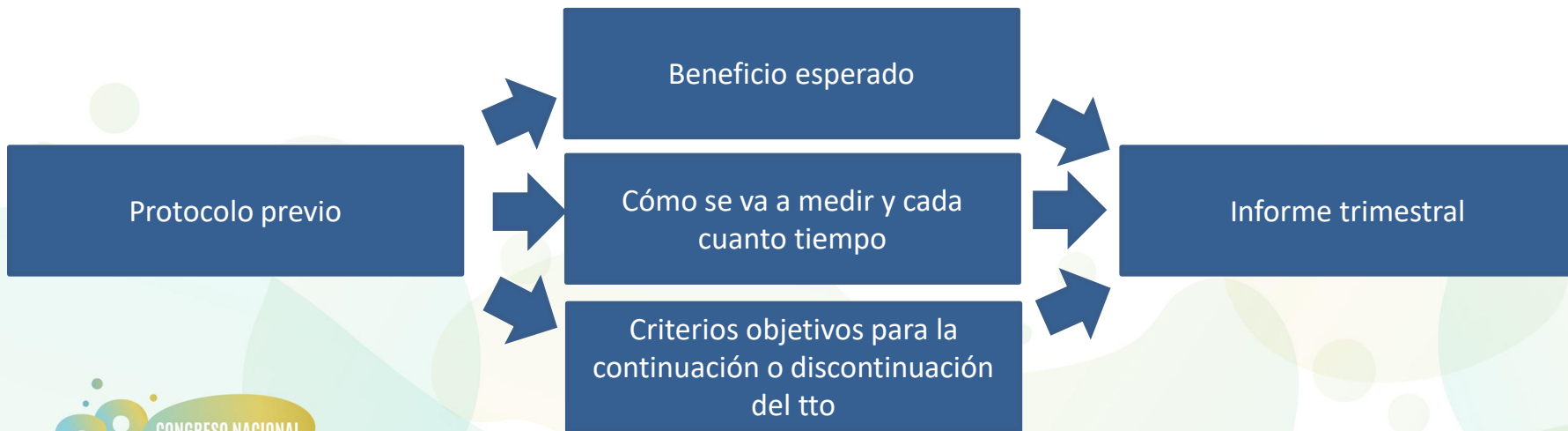
# Acceso temprano a los medicamentos

## 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](mailto:mrsagrado@salud.madrid.org)

[esthgonzalez@hotmail.com](mailto:esthgonzalez@hotmail.com)