

# Vutrisirán

## en amiloidosis hereditaria por transtiretina

Pablo Caballero Portero\* y Carlos Fernández Moriano\*\*

\* Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

\*\* Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

## Resumen

Caballero Portero P, Fernández Moriano C. Vutrisirán (Amvuttra®) en amiloidosis hereditaria por transtiretina. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(468): 1359-1367

Vutrisirán es un nuevo ARN pequeño de interferencia (ARN-Npi) bicatenario dirigido de manera específica al ARN mensajero de la transtiretina, al cual degrada en el hígado mediante el mecanismo de interferencia del ARN, produciendo una reducción de los niveles séricos de transtiretina (TTR) de tipo natural (*wild-type*) y de sus variantes mutadas.

Esta reducción inhibe la formación de nuevos depósitos de amiloide, directamente relacionados con la patogenia de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh). En base a este mecanismo, vutrisirán, comercializado en un medicamento designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento de esta enfermedad en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

Su eficacia clínica fue examinada en un estudio abierto de fase 3, multicéntrico, internacional y aleatorizado de 18 meses de duración en el que se utilizó patisirán como comparador. Los resultados de vutrisirán en este estudio se compararon con los datos del grupo de placebo de un estudio previo de fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego con el objetivo principal de evaluar la eficacia de vutrisirán en términos de la puntuación mNIS+7 en el mes 18 respecto a la línea de base. El nuevo fármaco se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la clínica de la polineuropatía, con una diferencia en la media ajustada por mínimos cuadrados de -28,6 puntos en la escala validada mNIS+7 respecto a placebo ( $p=6,5 \times 10^{-20}$ ). Entre los objetivos secundarios, el principal fue la evaluación de la calidad de vida en comparación con placebo a partir de la escala Norfolk QoL-DN. Hasta el mes 18, los pacientes tratados con el nuevo fármaco se beneficiaron de una mejor calidad de vida, con una diferencia de la media ajustada por mínimos cuadrados de -21,0 puntos en

dicha escala ( $p=1,8 \times 10^{-10}$ ). Además, en comparación con patisirán, vutrisirán demostró no inferioridad en la reducción de los niveles de TTR hasta el mes 18 de tratamiento, con una diferencia mediana estimada de 5,3 puntos a favor del nuevo principio activo.

Los datos disponibles respecto a la seguridad del nuevo fármaco no han revelado durante el desarrollo clínico señales especialmente preocupantes, y los eventos adversos identificados pueden relacionarse en la mayor parte de los casos con la enfermedad subyacente. Cabe destacar, tal y como refleja la ficha técnica del medicamento, una elevada frecuencia de artralgias y dolor en las extremidades. Otros eventos adversos frecuentes ( $> 10\%$ ) fueron caídas, diarrea, edema periférico, infecciones del tracto urinario y mareos, generalmente de intensidad leve o moderada. Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes que en los grupos comparadores (26% frente al 43% con patisirán y frente al 40% con placebo).

Con un mecanismo de acción similar al de patisirán, la principal ventaja aportada por vutrisirán parece radicar, a la luz de los datos disponibles, en una mayor conveniencia respecto a la posología –cada 3 meses– y vía de administración –subcutánea–. Los resultados de eficacia del estudio pivotal reflejan que vutrisirán aporta un beneficio significativo en comparación con placebo y una capacidad de reducir los niveles de TTR semejante a la de patisirán. El perfil de seguridad parece manejable, sin que por ahora se hayan podido identificar señales que sugieran una particular preocupación. De este modo, vutrisirán se incorpora como una nueva alternativa en el tratamiento de una enfermedad rara con escasas opciones terapéuticas disponibles.

# Aspectos fisiopatológicos

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

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

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

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

La amiloidosis transtiretina es la forma más común de amiloidosis familiar y es **causada por mutaciones en el gen codificante para la TTR**, que resultan en la desestabilización de la proteína. La **amiloidosis hereditaria** (o familiar) **por TTR** (en adelante, ATTRh) tiene una **herencia autosómica dominante** con un grado de penetración variable. Los portadores de la mutación, en su mayoría heterocigotos, tienen una variante anómala de la proteína circulante desde la vida fetal, pero sin que se produzca la deposición de amiloide ni se manifieste la enfermedad sintomática generalmente hasta la edad adulta, cuyo desarrollo posiblemente está relacionado con factores ligados con la bioquímica normal del propio envejecimiento. Ciertos portadores del gen pueden vivir hasta una edad avanzada sin síntomas de la enfermedad, pero al mismo tiempo algunos niños pueden presentar signos clínicos.

En 1942 se registró en Portugal un amplio grupo de pacientes con la mutación más característica de la enfermedad: la Val30Met. Durante las siguientes dos décadas fueron descubiertos otros importantes colectivos en Japón y Suecia. Hasta la fecha, se han descrito aproximadamente 120 diferentes mutaciones simples, dobles

o por delección del gen codificante para TTR (18q12.1), la mayoría amiloidogénicas y, de hecho, solo menos de diez se consideran no patógenas. Algunas mutaciones inducen miocardiopatía como rasgo patológico predominante (Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met), mientras que otras están asociadas principalmente con la neuropatía, particularmente la Val30Met, pero ambas manifestaciones pueden estar presentes en diferentes proporciones en los pacientes. Otros signos menos comunes incluyen opacidad vítrea, enfermedad renal y afectación meníngea. El cuadro clínico de un paciente puede deteriorarse con el tiempo a medida que el amiloide se sigue depositando en los diversos tejidos.

La prevalencia a nivel mundial de amiloidosis hereditaria por TTR con polineuropatía se estima en aproximadamente 10 000 pacientes (Coelho et al., 2008), mientras que en la Unión Europea se calcula que la población actual de pacientes es de 2700 a 3500 individuos (prevalencia de 0,52 casos por 100 000 habitantes). Si se habla de ATTRh en general, sin considerar solo los casos que manifiestan neuropatía, algunos estudios apuntan a que la prevalencia estimada en Europa es de 0,1 pacientes por cada 10 000 habitantes, lo que totalizaría entre 5000 y 6000 casos, la mayoría de ellos en Portugal, Francia, Italia y Reino Unido. En todo caso, parece evidente que estamos ante una **enfermedad rara** con predominancia en varones sobre mujeres (ratio 3:1).

Como se ha sugerido, la mutación Val30Met es la más comúnmente detectada en la amiloidosis hereditaria por TTR en el mundo (representa más de la mitad de todos los casos) y la única que se encuentra en grandes grupos

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

de pacientes, con especial relevancia en Portugal, Suecia, Japón, Brasil y, dentro de España, en Islas Baleares<sup>2</sup>.

La edad de inicio de los síntomas relacionados con la enfermedad varía ampliamente entre las diferentes poblaciones, desde la segunda a la novena década de la vida, siendo mayoritaria la aparición en la séptima década. En general, la velocidad de progresión de la enfermedad suele ser más rápida en aquellos casos de aparición más temprana, que tendrán una menor supervivencia. La duración media del periodo comprendido entre la aparición de la enfermedad hasta la muerte puede variar dependiendo de la zona endémica, el genotipo, los síntomas (la presencia de una cardiomiopatía significativa se asocia con un peor pronóstico) y otros factores. Algunos autores hablan de que puede estar en torno a los 10,8 años, si bien otros trabajos apuntan a una mediana de supervivencia de 4,7 años o 5,5 años en pacientes con cardiomiopatía (Swiecky et al., 2015).

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

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

La ATTRh induce una **neuropatía periférica** de carácter progresivo. En una primera etapa, dado que el amiloide típicamente afecta primero a pequeñas fibras nerviosas, se reduce la sensibilidad dolorosa y la térmica, particularmente en los pies. Por el contrario, la sensibilidad a la luz y la propiocepción pueden estar relativamente preservadas; la fuerza muscular y los reflejos tendinosos son también normales. Conforme pasan algunos meses, la **pérdida sensorial** se extiende por encima del tobillo en ambos lados, y más adelante, el déficit neurológico progresa implacablemente, con la extensión de la pérdida de la sensibilidad hacia las zonas proximales de las extremidades inferiores. El **déficit motor** por atrofia muscular aparece en los miembros inferiores distales, haciendo que caminar se vuelva cada vez más difícil debido a la pérdida del equilibrio, dando a la marcha una forma característica (*marcha equina*).

La alteración del sistema nervioso autónomo –**neuropatía autonómica**– que se produce en muchos pacientes incluye anhidrosis, impotencia sexual, trastornos de la motilidad gastrointestinal (el más común es la diarrea, que se alterna con estreñimiento, náuseas y vómitos), hipotensión ortostática y vejiga neurogénica. La enfermedad cardíaca<sup>3</sup> se produce en aproximada-

mente el 50% de los pacientes (hasta en el 80% en algunos grupos), y la anemia debida a los bajos niveles de eritropoyetina también se observa con relativa frecuencia. La afectación ocular, manifestada como opacidad del vítreo, ojo seco, glaucoma y trastornos de la pupila, es común, mientras que el deterioro renal es infrecuente.

Por otro lado, existe una forma leptomenígea relativamente rara –pero grave– de la enfermedad, inducida por varias mutaciones puntuales en el gen TTR, incluyendo la Val30Met. La angiopatía amiloide cerebral y la amiloidosis ocular son las características clínicas comunes de este tipo de amiloidosis, incluyendo entre sus manifestaciones neurológicas más típicas el infarto cerebral y hemorragia, hidrocefalia, ataxia, parálisis espástica, convulsiones y demencia.

Antes de comentar las distintas posibilidades terapéuticas, conviene recordar que en la clasificación y en los ensayos clínicos de opciones terapéuticas frente a esta enfermedad se valoran varios estadios de la polineuropatía en relación con la movilidad:

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

2 La prevalencia estimada de la enfermedad referida a la población de Mallorca si solo consideramos los pacientes sintomáticos vivos es del orden de 3 casos/100 000 habitantes, y si consideramos a los pacientes sintomáticos más los pacientes trasplantados, de 11 casos/100 000 habitantes. La incidencia de pacientes sintomáticos en Baleares se estima en 4-6 nuevos pacientes/año.

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

- Estadio 3: el paciente es completamente dependiente y está postrado en la cama o en silla de ruedas; debilidad generalizada y arreflexia; la esperanza de vida es la menor, en torno a 2±3 años.

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

Para aquellos pacientes con diagnóstico confirmado por clínica, pruebas genéticas y biopsia y enfermedad leve o moderada (aquellos que inician su enfermedad antes de los 50 años y tienen historia corta de manifestaciones), el **trasplante de hígado** es el tratamiento estándar actual. Su objetivo es el de eliminar casi por completo la producción de la variante anómala de la proteína (efecto farmacológico crucial en el beneficio clínico) y detener así la progresión de la enfermedad, dado que es el mayor órgano productor de TTR; no obstante, la TTR normal se seguirá produciendo por el órgano implantado y puede depositarse en los depósitos de amiloide pre-existentes en los tejidos, haciendo progresar la enfermedad. Entre quienes se reali-

za, el trasplante consigue estabilizar la progresión de la neuropatía sensorial y motora en aproximadamente el 60% de los pacientes, principalmente en los receptores de trasplante con la mutación *Val30Met*; un 20% mejoran, aunque la reversibilidad es extremadamente rara.

Pero, por los requerimientos previos, casi dos tercios de los pacientes no son candidatos a trasplante. Para todos los pacientes, los **tratamientos sintomáticos** son esenciales para ayudar a controlar los síntomas asociados a las neuropatías sensitivo-motoras y autonómicas y las complicaciones viscerales. En general, el tratamiento de soporte estándar requiere un abordaje multidisciplinar que involucra a neurología, gastroenterología y cardiología, debiendo instaurarse fundamentalmente tratamientos paliativos para el dolor, náuseas, vómitos y diarrea, si bien su eficacia será limitada por la progresión de la enfermedad.

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

Por ejemplo, **tafamidis** (Vyndaqel®) es un agente modificador de la enfermedad que estabiliza cinéticamente a la transtiretina, uniéndose al sitio de unión de la tiroxina y limitando la disociación del tetrámero en monómeros, un paso crítico en la generación de fibrillas: al ser capaz de prevenir la disociación de los tetrámeros naturales o mutados de

transtiretina, impide la formación de las fibrillas amiloides causantes de la amiloidosis. Autorizado en 2011 por la EMA en circunstancias especiales, está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 (progresión leve) para retrasar la alteración neurológica periférica, ya que en su ensayo pivotal mostró mejoría o estabilización significativa de los síntomas neurológicos en el 45% de pacientes vs. 30% con placebo; asimismo, el tratamiento con tafamidis aporta un beneficio sobre la calidad de vida de los pacientes y su estatus nutricional. Pero, además de la modestia en esos resultados, tafamidis no parece aportar una mejoría significativa en biomarcadores cardíacos en pacientes con cardiopatía infiltrativa, y el seguimiento a largo plazo de los pacientes que continuaron el tratamiento demuestra que la neuropatía progresa con el tiempo.

**Diflunisal**, un antiguo AINE ampliamente conocido, actúa de forma similar a tafamidis: estabiliza *in vitro* los tetrámeros de TTR impidiendo su desagregación, la liberación de monómeros y la formación de fibrillas de amiloide por monómeros TTR mal plegados. Aunque sin efecto sobre las manifestaciones cardíacas, ha demostrado capacidad para reducir la progresión de la neuropatía en comparación con placebo, tanto en pacientes con estados iniciales como más avanzados, con mutaciones *Val30Met* y otras diferentes, si bien no ha sido autorizado en ningún país para esta indicación. En España no se encuentra comercializado.

La farmacoterapia de la amiloidosis hereditaria (o familiar) por TTR ha conocido importantes novedades en los últimos años: se han introducido dos nuevos tratamientos etiológicos que han permitido lograr un beneficio notable en el manejo de la polineuropatía: el oligonucleótido antisentido inotersén y el ARN pequeño de interferencia patisirán.

**Inotersén** se une de manera selectiva a la región no traducida en 3' del ARNm de la TTR humana, tanto mutada como salvaje, y provoca su degradación a través de la escisión mediada por la RNasa H1. En el estudio pivotal, el tratamiento durante 15 meses con inotersén demostró una eficacia en la estabilización de los síntomas neurológicos periféricos significativamente superior a placebo (diferencia de 15 puntos en la escala mNIS+7<sup>4</sup>) y en la calidad de vida de los pacientes (diferencia de 9 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN<sup>5</sup>).

Por su parte, patisirán fue el primer ARN pequeño de interferencia autorizado en Europa. Su mecanismo de acción consiste en la unión específica a una secuencia conservada en la región 3'-UTR del ARNm de la TTR, también tanto en su forma mutante como sal-

vaje, y a través del proceso de *interferencia de ARN* y con mediación de la endonucleasa argonauta-2, produce la degradación catalítica de dicho ARNm. En el estudio pivotal, patisirán demostró superioridad frente a placebo para frenar la lesión nerviosa progresiva: tras 18 meses, el fármaco redujo una media de 6 puntos la puntuación de mNIS+7 (diferencia de 34 puntos respecto a placebo), indicando una ligera mejora de los pacientes, significativa desde el 9º mes de tratamiento; también indujo una modesta mejora de su calidad de vida (diferencia de 21 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN a favor de patisirán). En un estudio abierto de extensión y controlado se evaluó a pacientes que previamente habían participado en el ensayo pivotal. Tras un seguimiento de 12 meses, se observó un beneficio sostenido en la puntuación

de mNIS+7, con una reducción mediana de 4 puntos respecto al estudio pivotal (Adams et al., 2021).

El perfil toxicológico a corto-medio plazo de ambos fármacos, más benigno para patisirán, es clínicamente manejable, siendo la mayoría de eventos adversos leves-moderados y autolimitados. Las reacciones adversas más frecuentes con inotersén son reacciones en el lugar de inyección –sobre todo, eritema, dolor y prurito–, aunque sobresale, por su gravedad, el riesgo de trombocitopenia grave y de glomerulonefritis, así como una inmunogenicidad no desdeñable. Los eventos adversos más comunes con patisirán son edema periférico y reacciones relacionadas con la perfusión.

## Acción y mecanismo

Vutrisirán es un nuevo ARN pequeño de interferencia (ARNpi) bicatenario dirigido de manera específica al ARN mensajero de la transtiretina, al cual degrada en el hígado mediante el mecanismo de *interferencia del ARN* o ribointerferencia, produciendo una reducción de los niveles séricos de TTR natural (*wild-type*) y de sus variantes mutadas. Esta reducción inhibe la formación de nuevos depósitos de amiloide, directamente relacionados con la patogenia de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. En base a este mecanismo, vutrisirán, comercializado en un medicamento designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

Este mecanismo es compartido por su predecesor, patisirán, el cual fue formulado en nanopartículas con 4 excipientes lipídicos que protegían al fármaco de la acción de endo- y exonucleasas en la circulación sistémica, facilitando su liberación en el hígado (Fernández, 2020). Se diferencia de vutrisirán, en que en este caso la unión covalente de varios residuos de N-acetilgalactosamina en el extremo 3' del fármaco permite conseguir una acción selectiva sobre los hepatocitos, a los que penetra por endocitosis gracias a la abundancia de receptores de asialoglicoproteína presentes en estas células del hígado (EMA, 2022).

En estudios preclínicos se ha podido comprobar que la administración subcutánea de vutrisirán en monos y ra-

tones transgénicos<sup>6</sup> redujo de manera dosis y tiempo-dependiente los niveles de TTR empleando dosis entre 0,3 mg/kg y 3 mg/kg. Esta reducción fue del 60% al 98% y los niveles de TTR posteriores a la administración se recuperaron gradualmente, manteniéndose en niveles entre un 20% y un 70% más bajos respecto a los basales hasta aproximadamente 6 meses después.

Cabe recordar que la TTR es una proteína transportadora para la proteína de unión a retinol 4 (RBP4, por sus siglas en inglés), el principal transportador de la vitamina A (retinol) en sangre. Por tanto, es previsible que la reducción en la TTR plasmática dé lugar a una reducción en los niveles plasmáticos de retinol a valores por debajo del límite inferior normal.

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

5 El cuestionario validado Norfolk QoL-DN consta de 5 dominios (35 ítems puntuables) organizados temáticamente en 5 partes: funcionamiento físico/neuropatía de fibras grandes, actividades de la vida diaria, síntomas, neuropatía de fibras pequeñas y neuropatía autonómica, con un intervalo de global de puntuación desde un mínimo de -4 (mejor calidad de vida) a un máximo de +138 (peor calidad de vida).

6 La región de unión de vutrisirán al ARNm de la TTR no se encuentra conservada en los modelos de roedores habitualmente usados en preclínica (ratones, ratas o conejos), por lo que se recurrió a ratones transgénicos para la mutación más prevalente en humanos, la V30M.



## Aspectos moleculares

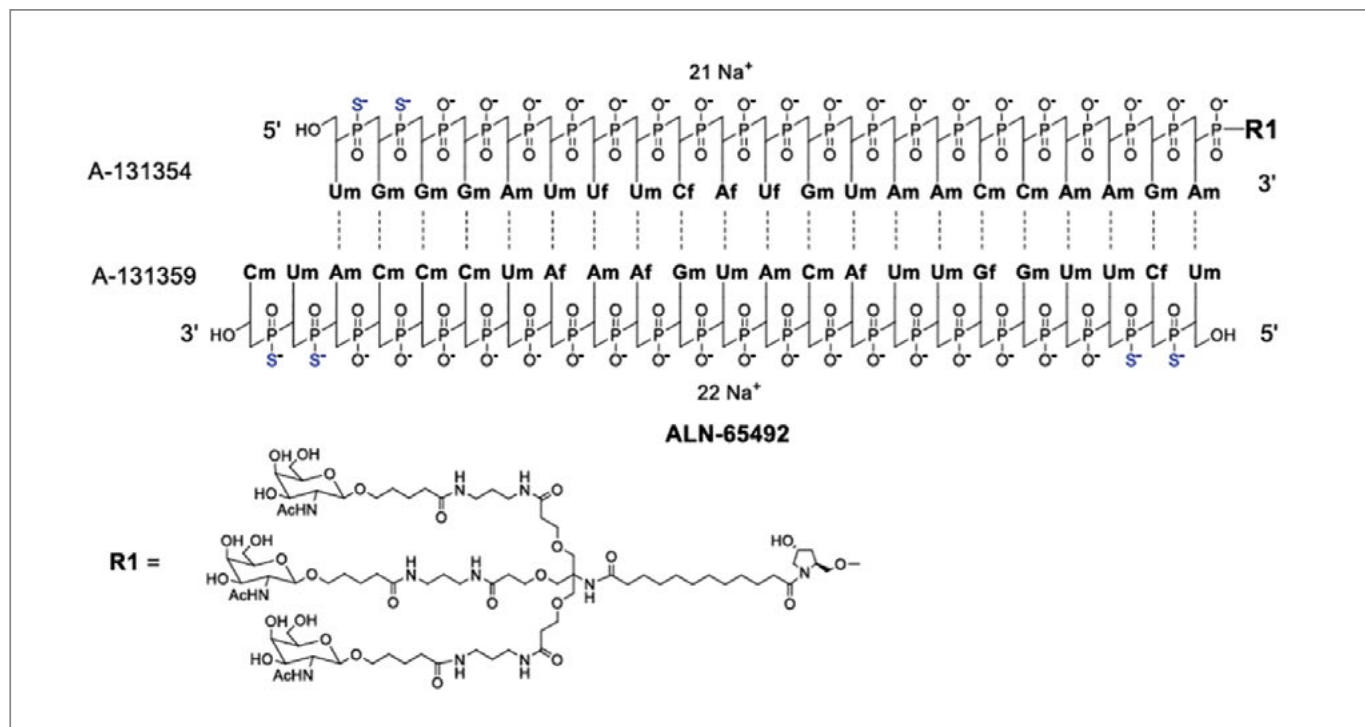
Vutrisirán es un nuevo ARNpi bi-catenario de síntesis química. Está compuesto por una cadena *sentido* (A-131354) de 21 nucleótidos y por una cadena *antisentido* (A-131359) de 23 nucleótidos (Figura 1). La cadena *sentido* contiene dos enlaces de tipo fosforotioato en el extremo 5', mientras que la cadena *antisentido* contiene 4 enlaces de este tipo, dos en el extre-

mo 5' y otros dos en el extremo 3'. En el extremo 3' de la cadena *sentido* se encuentra unida de manera covalente una molécula de N-acetilgalactosamina triantenaria.

Vutrisirán se formula como sal sódica, correspondiéndose con la fórmula molecular  $C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$  (hebra *sentido*:  $C_{296}H_{394}F_4N_{92}Na_{21}O_{171}P_{21}S_2$ ; hebra

*antisentido*:  $C_{234}H_{278}F_5N_{79}Na_{22}O_{152}P_{22}S_4$ ), con un peso molecular aproximado de 16,3 kDa (hebra *sentido*: 8,8 kDa; hebra *antisentido*: 7,5 kDa). La sustancia activa se presenta como un polvo higroscópico de color amarillo pálido, libremente soluble en agua.

**Figura 1.** Estructura química de vutrisirán. Tomada de (EMA, 2022). Af: 2'-fluoroadenosina; ALN-65492: vutrisirán; Am: 2'-O-metiladenosina; Cf: 2'-fluorocitidina; Cm: 2'-metilcitidina; Gf: 2'-fluoroguanosina; Gm: 2'-O-metilguanosina; Uf: 2'-fluorouridina; Um: uracilo 2'-O-metiluridina; R1: N-acetilgalactosamina triantenaria.



## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de vutrisirán han sido adecuadamente examinadas en un estudio abierto de fase 3, multicéntrico, internacional y aleatorizado en el que se utilizó patisirán como comparador (**estudio HELIOS-A**) y en el que participaron pacientes con diagnóstico de amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en estadio 1 o 2. Los resultados de este estudio se compararon adicionalmente con los datos del

grupo de placebo de un estudio previo de fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego diseñado para la evaluación de patisirán (APO-LLO).

El estudio pivotal HELIOS-A se estructuró en dos fases: una primera de 18 meses de duración (N= 164) en la que los pacientes fueron aleatorizados en proporción 3:1 a recibir 25 mg de vutrisirán por vía subcutánea

cada 3 meses (n= 122) o 0,3 mg/kg de patisirán por vía intravenosa cada 3 semanas (n= 42). En una segunda fase de extensión todavía en marcha (y de la que, por el momento, no se conocen resultados), todos los pacientes recibieron vutrisirán con la misma pauta que en la primera fase. La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación mNIS+7 en el mes 18 respecto a la línea de base en comparación con el grupo de placebo

del estudio APOLLO, mientras que el cambio frente a placebo en la puntuación Norfolk QoL-DN hasta el mes 18 fue el principal objetivo secundario. También se analizó la reducción de los niveles de TTR en el mes 18 en comparación con patisirán en términos de no inferioridad.

Las características basales de los participantes en ambos brazos del estudio fueron comparables, con una edad media de 58 años y un 65% de varones. En el caso del grupo de placebo del estudio APOLLO, la edad media basal fue de 62 años, con un 75% de varones. La puntuación mNIS+7 basal media fue de 61 en los pacientes del brazo de vutrisirán del estudio HELIOS-A vs. 75 en el grupo de placebo de APOLLO, mientras que en la escala Norfolk QoL-DN las puntuaciones fueron de 47 vs. 56, respectivamente.

De acuerdo a los resultados publicados del estudio pivotal (Adams *et al.*, 2023), el tratamiento con vutrisirán se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la medida de la polineuropatía en la escala mNIS+7 en comparación con placebo tras 18 meses de tratamiento. La diferencia en la media ajustada por mínimos cuadrados fue de -28,6 puntos a favor de vutrisirán ( $IC_{95\%}$  -34,0 a -23,1;  $p=6,5 \times 10^{-20}$ ); hasta el mes 9 (objetivo secundario) esta diferencia fue de -17,0 puntos a favor de vutrisirán ( $IC_{95\%}$  -21,8 a -12,2;  $p=3,5 \times 10^{-12}$ ). Los pacientes tratados con vutrisirán

también experimentaron una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida en comparación con placebo según la escala Norfolk QoL-DN, con una diferencia en la media de las puntuaciones de -21,0 puntos ( $IC_{95\%}$  -27,1 a -14,9;  $p=1,8 \times 10^{-10}$ ). Los análisis por subgrupos (edad, sexo o puntuación NIS basal, entre otros) no revelaron diferencias relevantes respecto a las principales variables de eficacia.

Adicionalmente, en comparación con patisirán, vutrisirán demostró no inferioridad en la reducción de los niveles promedio de TTR hasta el mes 18 de tratamiento, con una diferencia mediana estimada de 5,3 puntos a favor del nuevo principio activo ( $IC_{95\%}$  1,2-9,3), cumpliendo el criterio preestablecido del -10% en el extremo inferior del  $IC_{95\%}$ .

En cuanto a la **seguridad**, se dispone de datos de exposición a vutrisirán durante el desarrollo clínico de 155 pacientes y una exposición total acumulada de 233 pacientes-año; de ellos, 118 han estado expuestos al fármaco al menos 18 meses. En ese contexto, la proporción de pacientes que experimentó al menos un evento adverso fue similar tanto en los dos brazos del estudio pivotal como en el del comparador externo de placebo (97-98%). De modo interesante, el porcentaje de pacientes tratados con vutrisirán que experimentó al menos un evento adverso grave fue inferior a

los tratamientos comparadores (26,2% frente al 42,9% con patisirán y frente al 40,3% con placebo).

Los eventos adversos más frecuentes (> 10%) entre quienes recibieron el nuevo fármaco fueron caídas, dolor en las extremidades, diarrea, edema periférico, infecciones del tracto urinario, artralgias y mareos. Entre los considerados graves, dos se relacionaron con el fármaco en estudio –un caso de dislipidemia y una infección del tracto urinario por *Escherichia coli*–, pero ambos se resolvieron con tratamiento. Se registraron 2 muertes en el grupo de vutrisirán y 3 en el grupo de patisirán, pero ninguna de ellas se consideró relacionada con el tratamiento.

La mayor parte de los eventos considerados de especial interés –entre los que se encontraron las reacciones en el lugar de administración, la hepatotoxicidad, eventos cardiovasculares, trastornos renales o la toxicidad ocular– fueron por lo general leves o moderados, transitorios y relacionados con la enfermedad de base o con la administración de suplementos de vitamina A en dosis o pautas no adecuadas<sup>7</sup>. Durante el periodo de estudio se ha reportado una incidencia del 4,1% de anticuerpos anti-vutrisirán, aunque no pudo asociarse con un patrón diferencial de seguridad ni con eventos de hipersensibilidad.

## Aspectos innovadores

Vutrisirán es un nuevo ARN pequeño de interferencia (ARNpi) bicatenario dirigido de manera específica al ARN mensajero de la transtiretina, al cual degrada en el hígado mediante el mecanismo de interferencia del ARN, produciendo una reducción de los

niveles séricos de TTR de tipo natural (*wild-type*) y de sus variantes mutadas. Esta reducción inhibe la formación de nuevos depósitos de amiloide, directamente relacionados con la patogenia de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. En base a este

mecanismo, vutrisirán, comercializado en un medicamento designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

7 La suplementación con dosis de hasta 3000 UI de vitamina A al día está recogida en la ficha técnica de Amvuttra® con el objetivo de evitar una deficiencia relacionada con el mecanismo de acción de vutrisirán.

Los datos de eficacia que sustentaron esa aprobación derivan de un estudio abierto y controlado de fase 3 y adecuado diseño (multicéntrico e internacional y aleatorizado), de 18 meses de duración, en el que se utilizó patisirán como comparador y en el que participaron 164 pacientes con diagnóstico de ATTRh en estadio 1 o 2. Hay que subrayar que los resultados de eficacia de vutrisirán se compararon con los del brazo control de placebo del estudio APOLLO, el pivotal de similar diseño que apoyó la autorización anterior de patisirán.

Así, al comparar entre grupos el cambio respecto a la línea base en la puntuación mNIS+7 en el mes 18 (variable principal), vutrisirán mejoró significativamente frente a placebo la valoración de la polineuropatía: diferencia de -28,6 puntos en las medias de puntuación a favor del nuevo fármaco. La mejoría también estadísticamente significativa en la calidad de vida según resultados de la escala Norfolk QoL-DN hasta el mes 18 respaldó el beneficio visto entre los pacientes tratados con vutrisirán (diferencia de -21,0 puntos frente a placebo). Asimismo, esas relevantes variables se ven sustentadas por una reducción de los niveles de TTR comparable a la proporcionada por patisirán, con una diferencia estimada entre ambos fármacos de -5,3 puntos a favor de vutrisirán, cumpliendo el criterio de no inferioridad.

Los datos disponibles sobre la seguridad de vutrisirán no han revelado señales especialmente preocupantes, y una amplia mayoría de los eventos adversos notificados pueden relacionarse con la enfermedad subyacente. En su perfil toxicológico sobresale una alta incidencia de artralgias y dolor en las extremidades; otros eventos adversos frecuentes son caídas, diarrea, edema periférico, infecciones del tracto urinario y mareos, generalmente de intensidad leve o moderada. Es destacable que vutrisirán mejora la tolerabilidad de tratamientos previos, siendo los eventos graves (26%) menos frecuentes que con patisirán o placebo (43% y 40%, respectivamente). Si bien la inmunogenicidad del fármaco o la hipersensibilidad asociada a la vía subcutánea de vutrisirán no parecen tener impacto negativo sobre su balance beneficio-riesgo, los datos son limitados y la ficha técnica del medicamento recomienda que la administración la realice siempre un profesional sanitario.

El posicionamiento de vutrisirán respecto a las alternativas disponibles se ve dificultado porque no se dispone todavía de comparaciones directas entre tratamientos, y las indirectas presentan limitaciones relacionadas con las diferencias en las características de la muestra, en la duración del tratamiento y en las variables de eficacia seleccionadas. En el IPT se

destaca una comparación indirecta en la cual la eficacia de patisirán resultó superior (en términos de mNIS+7 y Norfolk QoL-DN) a inotersén, sin datos disponibles sobre vutrisirán<sup>8</sup>.

En definitiva, con un mecanismo de acción similar al de patisirán, la principal ventaja aportada por vutrisirán parece radicar, a la luz de los datos disponibles, en una mayor conveniencia respecto a la posología y vía de administración en el contexto de una enfermedad crónica. Los resultados del estudio pivotal reflejan que vutrisirán aporta un beneficio clínico significativo en comparación con placebo y una capacidad de reducir los niveles de TTR semejante a la de patisirán, con un perfil toxicológico aceptable y manejable clínicamente que parece mejorar la seguridad de patisirán. De este modo, vutrisirán se incorpora como una nueva alternativa en el tratamiento de una enfermedad rara con escasas opciones terapéuticas disponibles.

8 Por comparación, tafamidis se administra por vía oral una vez al día en forma de cápsulas blandas, aunque su indicación está limitada a pacientes con polineuropatía en estadio 1; patisirán se administra por vía intravenosa cada 3 semanas; e inotersén se administra por vía subcutánea con una posología semanal.



# Valoración

## Vutrisirán

▼ **AMVUTTRA®** (Alnylam Netherlands BV)

**Grupo Terapéutico (ATC):** N07XX18. OTROS FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO.

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

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

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

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Patisirán	Onpattro	Alnylam Netherlands	2020

## Bibliografía

Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH *et al.* Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021; 20(1): 49-59. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021; 20(2): e2.

Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk J *et al.* Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023; 30(1): 1-9. DOI: 10.1080/13506129.2022.2091985.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Amvuttra® (vutrisirán). 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221681001/FT\\_1221681001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221681001/FT_1221681001.html).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de vutrisirán (Amvuttra®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. IPT-195/V1/07112023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-195-Amvuttra-vutrisiran.pdf>.

**European Medicines Agency (EMA).** Amvuttra®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/CHMP/689555/2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Fernández Moriano C.** Inotersén (Tegsedi®) y patisiran (Onpattro®) en amiloidosis transtiretina. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(434): 648-61.

**Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann MM, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M *et al.*** Hereditary ATTR amyloidosis: A single-institution experience with 266 patients. *Amyloid.* 2015; 22(2): 123-31. DOI: 10.3109/13506129.2015.1019610.

clinical trials. *Front Immunol.* 2022; 13: 999704. DOI: 10.3389/fimmu.2022.999704.