

Vutrisiran para amiloidosis ATTR

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONEDEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°9

Fecha de realización: 20 de Octubre de 2022

Fecha de última actualización: 20 de Octubre de 2022



**Ministerio de Salud
Argentina**

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de vutrisiran (AMVUTTRA™) en adultos con la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina y con polineuropatía, se basa en un solo estudio de fase III abierto y multicéntrico. Este estudio demostraría que en adultos con adecuado estado neurológico y en control de su discapacidad, vutrisiran sumado al cuidado estándar mejoraría estadísticamente una escala modificada para el deterioro neurológico, otra para calidad de vida para neuropatía diabética y otra para el esfuerzo físico, frente a placebo y al corto-mediano plazo. No se halló evidencia para vutrisiran frente a comparadores activos, o que permitan entender que estos resultados tienen un impacto clínico relevante en estos pacientes para desenlace principal, que es la escala de deterioro neurológico modificada. Se reportaron pocos eventos adversos serios para vutrisiran, mientras que no se asignaron muertes relacionadas al tratamiento.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado recientemente su comercialización en la indicación evaluada, junto con la designación de medicamento huérfano y una vigilancia adicional. No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomiendan la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo estimado del fármaco es muy elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11º de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es el término general utilizado para referirse al depósito extracelular de fibrillas altamente ordenadas compuestas por subunidades de bajo peso molecular de una variedad de proteínas, muchas de las cuales, en su forma nativa, circulan como constituyentes normales del plasma.¹ En la génesis de los depósitos de amiloide, los péptidos precursores previamente solubles experimentan cambios conformacionales que conducen a la adopción de una configuración que les permite apilarse como protofilamentos. Se conocen al menos 38 precursores de proteínas humanas diferentes de las fibrillas de amiloide, que según la localización donde se producen se pueden clasificar como amiloide localizado cuando es un solo sitio o sistémico cuando lo hacen en una variedad de tejidos y órganos. Las principales formas de amiloidosis incluyen la amiloidosis AL, la amiloidosis AL y la amiloidosis mediada por transtiretina (amiloidosis ATTR, del inglés *transthyretin-mediated amyloidosis*). La amiloidosis ATTR puede presentarse como un "tipo salvaje" (ATTRwt), asociado con el envejecimiento, o como proteínas mutantes denominada como "hereditaria" hATTR (también se la puede llamar como "variante" ATTRv o "mutante" ATTRm) asociadas con neuropatía familiar y/o miocardiopatía.

Se desconoce la prevalencia de la amiloidosis hATTR, aunque algunos autores han estimado que hay 50.000 personas con esta enfermedad, mientras que no se hallaron datos sobre Argentina.^{1,2} Aproximadamente se conocen 120 variantes genéticas patogénicas asociadas con la amiloidosis cardíaca hATTR, donde algunas de estas variantes son más prevalentes en regiones geográficas o grupos étnicos específicos. Entre las poblaciones, algunas de las variantes más comunes son Val122Ile, Val30Met, Thr60Ala, Glu89Gln, Leu111Met, Ile68Leu y Ser77Ty.¹

Los depósitos de amiloide pueden dar lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas según su tipo, ubicación y cantidad.¹ Es una enfermedad multisistémica que puede incluir síntomas sensoriales y motores, autonómicos y cardíacos. Algunas características que sugieren amiloidosis incluyen piel cerosa y hematomas fáciles, músculos agrandados (p. ej., lengua, deltoides), síndrome del túnel carpiano, insuficiencia cardíaca, anomalías de la conducción cardíaca, hepatomegalia, proteinuria intensa o síndrome nefrótico, neuropatía periférica y/o autonómica, y alteración de la coagulación. La afección puede tener un impacto debilitante en la vida de un paciente y puede provocar una muerte prematura.^{1,3}

Actualmente no existe una cura para hATTR, donde su manejo se dirige al control de los síntomas y generalmente varía según la causa de la producción de fibrillas.¹ Para las amiloidosis hereditarias, el trasplante de hígado puede ser una alternativa eficaz. Actualmente, existen terapias que podrían disminuir la producción de TTR y se están desarrollando otros que promueven la eliminación de depósitos de amiloide de diferentes tipos. Las terapias dirigidas al ARN para la miocardiopatía y la neuropatía relacionadas con la amiloidosis ATTR, como patisiran e inotersén, interfieren con la síntesis hepática de TTR y la disponibilidad resultante de monómeros mal plegados para agregarse y formar depósitos de amiloide. La terapias de estabilización de los tetrámeros de transtiretina, como tafamidis (disponible en Argentina) y diflunisal pueden reducir la formación de amiloide TTR a través de la estabilización de la configuración del tetrámero TTR, evitando la liberación de monómeros amiloidogénicos.^{1,4}

TECNOLOGÍA

Vutrisiran (AMVUTTRA™) es fármaco en investigación dirigida al hígado que consiste en un ácido ribonucleico de interferencia pequeño (ARNip) de doble cadena unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que provoca la degradación del ARNm de transtiretina (TTR) mutante y de tipo salvaje a través de la interferencia del ARN, lo que resulta en una reducción de proteína TTR sérica y depósitos de proteína TTR en tejidos.⁵ La vía de administración es subcutánea a una dosis de 25 mg (una jeringa) cada 3 meses, donde no debería ajustar su dosis por falla renal, hepática o en personas mayores a 65 años. Las personas que reciban este fármaco deben tomar suplementos con vitamina A para prevenir sus eventos adversos más frecuentes.^{5,6}

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés, *Food and Drug Administration*) autorizó en junio de 2022 la comercialización de vutrisiran para el tratamiento de la amiloidosis hATTR en adultos con polineuropatía; mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (del inglés, *European Medicine Agency*) ha autorizado su comercialización en septiembre de 2022, junto con la designación de medicamento huérfano y vigilancia adicional, para el tratamiento de la amiloidosis hATTR de adultos con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2.^{7,8}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de vutrisiran para el tratamiento de personas con amiloidosis hATTR.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 20 de octubre de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (vutrisiran[tiab] OR Amvuttra[tiab])

EVIDENCIA CLÍNICA

Se hallaron dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase I y III publicados, un estudio en curso sin resultados publicados (HELIOS-B) para vutrisiran en adultos con ATTR con miocardiopatía, y una guía de práctica clínica.^{6,9}

Adams y cols. publicaron en 2022 un ensayo clínico abierto de fase III (HELIOS-A) multinacional con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de vutrisiran frente a patisiran y a un grupo placebo externo (estudio APOLLO, NCT01960348) en adultos con hATTR y con polineuropatías.¹⁰ Se incluyeron personas de 18 a 85 años de edad, con diagnóstico de amiloidosis hATTR, una puntuación de deterioro neurológico adecuada, una puntuación adecuada de discapacidad por polineuropatía y un estado de rendimiento de Karnofsky (KPS) adecuado. Las intervenciones se sumaron al cuidado estándar, y consistieron en 25 mg de vutrisiran una vez cada 3 meses durante 18 meses durante el período de tratamiento seguido de vutrisiran una vez cada 6 meses o cada 3 meses durante el período de extensión del tratamiento aleatorio (vutrisiran+vutrisiran), o una infusión intravenosa de 0,3 mg/kg de patisiran una vez cada 3 semanas durante 18 meses durante el período de tratamiento seguido de vutrisiran cada 6 meses o cada 3 meses durante el período de extensión del tratamiento aleatorio (grupo patisiran+vutrisiran).

El desenlace primario fue el cambio desde la puntuación de deterioro neurológico modificada +7 (mNIS+7) basal respecto al mes 9 entre el grupo de vutrisiran (HELIOS-A) y el grupo de comparación de placebo (APOLLO). El mNIS+7 es una puntuación compuesta que mide el deterioro neurológico e incluye los siguientes componentes: examen físico de las extremidades inferiores, las extremidades superiores y los nervios craneales para evaluar la fuerza/debilidad

motora, la medición electrofisiológica de la función de las fibras nerviosas pequeñas y grandes, las pruebas sensoriales y la presión arterial postural. El mNIS+7 se puntuó de 0 (sin deterioro) a 304 puntos (deficiencia máxima), donde una puntuación más alta indica un peor resultado. No se halló evidencia que haya validado la diferencia mínima clínicamente importante para esta escala modificada.

Se incluyeron 164 pacientes para el estudio HELIOS-A (vutrisiran n = 122, patisiran n=42), y 77 para el grupo placebo externo. Para el desenlace primario, vutrisiran logró una reducción estadísticamente significativa frente al grupo placebo externo para la escala mNIS+7 [-17,00 (IC 95%: -21,78 a -12,22, p<0,001)] a los 9 meses de seguimiento. Vutrisiran también obtuvo diferencias estadísticamente significativas respecto al estado basal para mNIS+7 a los 18 meses y otras escalas como la puntuación total de la calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética (Norfolk QoL-DN), la prueba de caminata cronometrada de 10 metros a 9 y 18 meses de seguimiento frente a placebo. Los eventos adversos serios ocurrieron en un 17,21% (21/122) para el grupo de vutrisiran y en un 40,48% (17/42) para el grupo de patisiran. Para los eventos adversos de gravedad leve o moderada, los autores concluyeron que son consistentes con la historia natural de la enfermedad. Se reportaron dos muertes en el grupo vutrisiran y tres en el grupo patisiran, sin embargo, se concluyó que no fueron relacionadas con el fármaco.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención. El precio de venta al público de vutrisiran (AMVUTTRA™) en los Estados Unidos para cada jeringa de 25mg/0,5ml es de USD 244.042,25.¹¹ Para un adulto y al precio de adquisición mencionado, el costo anual del tratamiento sería de USD 976.169.

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomiendan la tecnología en la indicación evaluada.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido se encuentra evaluando el tratamiento para la indicación mencionada; mientras que la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (del inglés, *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*) no la ha evaluado en la actualidad.^{12,13} La guía de práctica clínica de la Asociación del Corazón de los Estados Unidos para la amiloidosis cardíaca publicada en 2020 no menciona al vutrisiran como una alternativa de tratamiento para esta condición.¹⁴

REFERENCIAS

1. UpToDate. Overview of amyloidosis. Published 2022. Accessed October 20, 2022. www.uptodate.com
2. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care.* 2017;23(7 Suppl):S107-S112.
3. Adams D, Coelho T, Obici L, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology.* 2015;85(8):675-682. doi:10.1212/WNL.0000000000001870
4. Benbrahim M, Norman K, Sanchorawala V, Siddiqi OK, Hughes D. A review of novel agents and clinical considerations in patients with ATTR cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;Publish Ahead of Print. doi:10.1097/FJC.0000000000001004
5. IBM Micromedex solutions. Vutrisiran. Published 2022. Accessed October 20, 2022. www.micromedexsolutions.com
6. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(2):372-382. doi:10.1002/cpt.1974
7. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs. Vutrisiran. Accessed October 20, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
8. European Medicines Agency (EMA). Amvuttra. Published 2022. Accessed October 20, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra>
9. ClinicalTrial.gov. Vutrisiran. Published October 20, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=vutrisiran&cntry=&state=&city=&dist=>
10. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* Published online July 23, 2022:1-9. doi:10.1080/13506129.2022.2091985
11. Drugs.com. Amvuttra price. Drugs.com. Published 2022. Accessed October 20, 2022. <https://www.drugs.com/price-guide/amvuttra>
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID5074]. Accessed October 20, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10954>
13. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Vutrisiran. Published 2022. Accessed October 20, 2022. <https://www.cadth.ca/search?s=vutrisiran&op=OR>
14. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1). doi:10.1161/CIR.0000000000000792

primero
la gente



argentina.gob.ar/salud