

¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la amiloidosis?

Parte 3: Polineuropatía amiloidótica familiar

Gisela Bendelman¹, Marcelina Carretero², Diego Pérez de Arenaza³, Eugenia Villanueva³, Erika B. Brulc⁴, Elsa M. Nucifora⁴, María A. Marco¹, María S. Sáez⁵, Patricia B. Sorroche⁵, María A. Aguirre¹ y María L. Posadas Martínez⁵

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

4. Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

5. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), CONICET - Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires - Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La amiloidosis por depósito de transtiretina es una enfermedad infrecuente y se debe al depósito de fibrillas de dicha proteína en diversos tejidos, aunque la afectación más frecuente es la cardíaca y la neurológica. Puede ser adquirida (antiguamente llamada "amiloidosis senil") o, menos frecuentemente, hereditaria debido a mutaciones en el gen que codifica para la transtiretina (TTR). Una manifestación habitual de la TTR mutada (de ahora en adelante ATTRv) es la polineuropatía amiloidótica familiar.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el año 2010 existe un grupo transdisciplinario de profesionales nucleados por el interés en optimizar la atención de personas con amiloidosis, formado por profesionales de distintas especialidades y de referencia a nivel nacional, con foco en la asistencia, la docencia y la investigación. En el año 2020, este grupo, denominado Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA), confeccionó guías de práctica clínica para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar.

Desde entonces se han publicado múltiples ensayos clínicos que aportan contundencia al conocimiento disponible hasta el momento, mientras están en desarrollo nuevas líneas de investigación que robustecen y estimulan el estudio en el área.

En esta revisión se realiza una actualización de las guías existentes en lo que respecta al tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina y se explora el estado del arte.

En el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar es conocido el uso del patisirán (un siRNA o *small interfering RNA* dirigido a interferir con la síntesis hepatocitaria de transtiretina). Actualmente está aprobado también para pacientes con trasplante hepático previo y progresión sintomática.

Además de este medicamento, hoy se recomienda el vutrisirán, de la misma familia farmacológica pero con una posología de más fácil manejo y un perfil aceptable de efectos adversos.

La edición génica *in vivo* también está en boga como nueva línea de investigación, siendo parte de múltiples ensayos clínicos actuales en curso.

Palabras clave: transtiretina, amiloidosis, tratamiento, polineuropatía amiloidótica familiar.

*La siguiente es la tercera y última entrega del artículo en el que se abordan las actualizaciones en el tratamiento de la amiloidosis.

Autor para correspondencia: gisela.bendelman@hospitalitaliano.org.ar, Bendelman G.

Recibido:11/01/23 Aceptado: 21/03/24 En línea: 28/06/2024

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v44i2.376>

Cómo citar: Bendelman G, Carretero M, Pérez de Arenaza D, Villanueva E, Brulc EB, Nucifora EM, Marco MA, Sáez MS, Sorroche PB, Aguirre MA y Posadas Martínez ML. ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la amiloidosis? Parte 3: Polineuropatía amiloidótica familiar Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2024;44(2).

Treatment of familial amyloid polyneuropathy

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis is a rare disease caused by the deposition of fibrils of this protein in various tissues, with cardiac and neurological involvement being the most common. It can be acquired (formerly known as 'senile amyloidosis') or hereditary due to mutations in the gene encoding transthyretin (TTR), although this is less common. A common manifestation of mutated TTR (hereafter referred to as ATTRv) is familial amyloid polyneuropathy.

At the Hospital Italiano de Buenos Aires, since 2010, there has been a transdisciplinary group of professionals united by the interest in optimizing the care of people with amyloidosis. This group is formed by professionals from different specialties, with a national reference, focusing on care, education, and research. In 2020, this team, known as the Amyloidosis Study Group (GEA), developed clinical practice guidelines for treating familial amyloid polyneuropathy.

Since then, numerous clinical trials have been published that strengthen the available knowledge and new lines of research are being developed, enhancing and encouraging study in this area. This review provides an update of the existing guidelines regarding transthyretin familial amyloid polyneuropathy and explores the state of the art.

In the treatment of familial amyloid polyneuropathy, the use of patisiran (a small interfering RNA or siRNA aimed at interfering with the hepatic synthesis of transthyretin) is well known. It is currently also approved for patients with a previous liver transplant and symptomatic progression. In addition to this medication, vutrisiran is currently recommended, from the same pharmacological family, but with an easier dosing regimen and an acceptable side effect profile.

In vivo gene editing is also in vogue as a new line of research, being part of multiple ongoing clinical trials.

Key words: transthyretin, amyloidosis, treatment, familial amyloid polyneuropathy.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es considerada una enfermedad rara y, como tal, siempre ha representado un desafío diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, en los últimos años se han realizado grandes avances en lo que respecta al diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de amiloidosis.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el año 2010 existe un grupo transdisciplinario de profesionales reunidos por el interés en optimizar la atención de personas con amiloidosis, formado por profesionales de distintas especialidades y de referencia a nivel nacional, con foco en la asistencia, la docencia y la investigación. En el año 2020, este grupo, denominado Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA), confeccionó las guías de práctica clínica para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar, con el fin de proveer a la comunidad médica lineamientos fundamentales basados en la mejor evidencia disponible y teniendo en cuenta la aplicabilidad de las distintas recomendaciones.

Desde el año de su confección hasta la fecha han aparecido múltiples ensayos clínicos de calidad que arrojan luz sobre la eficacia de nuevos tratamientos, y nuevas líneas de investigación han experimentado un desarrollo exponencial. Esta revisión narrativa tiene como intención explorar el estado del arte en aquellos temas relacionados con el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar. A tal fin, se amplía la información disponible a partir de las recomendaciones publicadas previamente por GEA.

Revisión de recomendaciones para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica hereditaria

Recomendación 2

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadios I y II se sugiere el tratamiento con patisiran 0,3 mg/kg intravenoso una vez cada 3 semanas, dado que, probablemente, estabilice o enlentezca el avance la neuropatía medida con mNIS +7 y el empeoramiento de la calidad de vida medida con QOL-DN.

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: condicional a favor¹.

En 2022, la FDA (Food and Drug Administration o Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobó el uso de patisiran para pacientes en quienes progresa la neuropatía posterior al trasplante de hígado, en una dosis de 0,3 mg/kg intravenoso (1 aplicación cada 3 semanas).

Según un estudio *open label* de fase 3 prospectivo multicéntrico², el tratamiento con patisiran en pacientes con progresión de polineuropatía en ATTRv posterior al trasplante hepático es seguro y demostró un beneficio en la mejoría de la neuropatía, calidad de vida y síntomas autonómicos.

Este estudio siguió a 24 pacientes con ATTRv y progresión de polineuropatía postrasplante hepático durante 12 meses y demostró reducción en niveles séricos de

TTR, el resultado objetivo primario, con una mediana de reducción de TTR en porcentaje entre mes 6 y mes 12 del 91,0% (IC 95%: 86,1-92,3; $p = 4,5 \times 10^{-8}$). La mediana de reducción de TTR desde la basal fue superior al 80% en todos los tiempos medidos.

Con respecto a los resultados objetivos secundarios del estudio, al mes 12, hubo mejoría en neuropatía, calidad de vida y síntomas de disautonomía demostrada por una disminución desde el valor basal del NIS *score* con una media de 3,7 [2,7], una disminución media del Norfolk QOL-DN *score* desde el basal de -6,5 [4,9] y una disminución media del puntaje (*score*) COMPASS-31 de -5,0 [2,6] del basal.

Al mes 12, las medidas de discapacidad y *score* nutricional se mantuvieron estables.

• Nueva recomendación para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica hereditaria

Vutrisirán

En 2022, la FDA aprobó el vutrisirán en una dosis de 25 mg por vía subcutánea cada 3 meses (AMVUTTRA) para el tratamiento de la polineuropatía hereditaria por amiloidosis TTRv.

El vutrisirán es un fármaco del grupo de los siRNA (*small interfering RNA*) que interfiere con la síntesis de TTRv y TTRwt en el hígado.

En el estudio HELIOS-A³ (Fase III, global, *open label*) se comparó la terapia con vutrisirán vs. patisirán vs. una cohorte externa de placebo (estudio APOLLO) y se siguió a los pacientes durante 18 meses. El tratamiento con vutrisirán implicó una mejora estadísticamente significativa en el *score* de neuropatía (mNIS+7) en comparación con placebo (resultado objetivo primario) a los 9 y a los 18 meses. Con respecto a resultados objetivos secundarios, el tratamiento con vutrisirán mejoró de manera significativa la escala de calidad de vida de Norfolk en relación con el placebo en los meses 9 y 18. Otros resultados objetivos secundarios, como la velocidad de la marcha, el estado nutricional y la discapacidad, fueron estadísticamente significativos comparando el tratamiento con vutrisirán vs. el grupo placebo.

Vutrisirán fue bien tolerado, con efectos adversos frecuentes, pero siempre leves o moderados. La reducción de TTR con esta posología de vutrisirán demostró ser no inferior al tratamiento con patisirán.

Al tratarse de una dosis cada 3 meses con administración subcutánea, sin requerimiento de premedicación, se estima que el costo para el paciente y el costo en salud sea menor para vutrisirán.

El fármaco no se encuentra registrado en la Argentina y solo está disponible como medicación de excepción y cuenta con una revisión realizada en octubre de 2022 por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC)⁴.

• Nuevas terapias para polineuropatía amiloidótica hereditaria

***Eplontersen:** fármaco antisentido, sucesor de inotersen, conjugación GalNAc. Fue evaluado en el estudio NEURO-TTRansform⁵, cuyos resultados fueron publicados a fines de 2023. Es un estudio fase 3 que comparó niveles plasmáticos de transtiretina sérica y síntomas/discapacidad asociados a polineuropatía por ATTR en 144 pacientes que recibieron el fármaco vs. un grupo placebo “histórico” utilizado en el Neuro-TTR (un estudio similar con inotersen de 2017) de 60 pacientes. En él, la media de reducción de transtiretina sérica en los pacientes tratados fue de 81,7% vs. 11,2% en el grupo placebo (diferencia de IC 95%: 75,2- 65,7%, $p < 0,001$), y los puntajes de calidad de vida fueron mejores en los pacientes tratados de manera estadísticamente significativa, sin registrarse efectos adversos de gravedad.

***Edición génica:** una alternativa a los silenciadores de ARNm es la estrategia de edición génica “in vivo” a través del sistema CRISPR-Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats and associated Cas9 endonuclease*). Al tratarse de una enfermedad monogénica, la amiloidosis por TTR es un blanco (*target*) particularmente interesante para esta estrategia, y la función normal de la TTR no mutada es limitada, de forma tal que el *knockdown* del gen que la codifica tendría escasos efectos adversos. NTLA-2001 es una nueva terapia de edición génica *in vivo* basada en CRISPR-Cas9, administrada por infusión intravenosa, que tiene como objetivo editar el gen TTR en los hepatocitos, lo que lleva a una disminución en la producción de TTR de tipo salvaje y mutante después de una sola administración. En modelos de ratón y primates no humanos, las dosis únicas dieron como resultado reducciones duraderas en la proteína TTR sérica del 95% o más, una reducción potencialmente mayor de la TTR que la alcanzada por las terapias disponibles actualmente.

Por el momento fue evaluado en 6 pacientes con polineuropatía, todos los cuales tenían una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) de I⁶. La administración de este fármaco fue asociada en cada caso con reducciones sostenidas en la concentración sérica de proteína TTR con un efecto dependiente de la dosis (al día 28, reducción de 52% en grupo de dosis 0,1 mg/kg y 87% en grupo de dosis 0,3 mg/kg) y eventos adversos leves.

Agradecimientos: a Pfizer por el financiamiento recibido para el mantenimiento del Registro institucional de Amiloidosis (Grant #87074971).

Contribuciones de autores: Conceptualización: GB, DPdA, EV, EBB, MSS, PBS, EMN, MAA. Metodología: MC, EV, MLPM. Investigación: GB, MC, EV, EBB, MAM, MAA, MLPM. Análisis: GB, MAM, MC, MLPM. Visualización: GB, MC, DPdA, EV, EBB, EMN, MAM, MSS, PBS, MAA,

MLPM. Escritura-Borrador Original: GB, MAM. Escritura-Revisión y Edición: GB, MC, DPdA, EV, EBB, EMN, MAM, MSS, PBS, MAA, MLPM. Administración del proyecto: MC, MAA, MLPM. Recursos: MAA, EMN, PBS, MSS, MLPM. Supervisión: MLPM, MAA.

Conflictos de interés: Se recibió financiamiento parcial de CELNOVA para el trabajo de escritura de esta actualización. El Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA) recibe financiamiento a través de la institución para becarios, actividades educativas y proyectos de amiloidosis relacionados de CELNOVA, Pfizer, Janssen y PTC BIOP.

REFERENCIAS

1. Carretero M, Sáez MS, Posadas-Martínez ML, et al. Guía de práctica clínica de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(2):262-274.
2. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1646-1657. <https://doi.org/10.1111/ajt.17009>.
3. 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*. 2023;30(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>.
4. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Vutrisiran para amiloidosis ATTR [Internet]. Buenos Aires: Argentina. Ministerio de Salud; 2022 oct 20 [citado 2023 ene 11]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-evaluacion-raem-9-vutrisiran.pdf>.
5. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, et al. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *JAMA*. 2023;330(15):1448-1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>.
6. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(6):493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>.