

Informativa farmaco: AMVUTTRA – amiloidosi TTR
 Data di redazione: 05/10/2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Amvuttra
Principio attivo *	Vutrisiran
Indicazione oggetto di valutazione *	Trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	NET
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 550/2023 GU n.192 del 18-08-2023
Ditta produttrice	Alnylam Netherlands B.V.
ATC e descrizione	N07XX18 sistema nervoso - altri farmaci
Formulazione	soluzione iniettabile sc
Dosaggio	25 mg
Posologia	25 mg, sc, q3m Visti RCP e Registro AIFA
Meccanismo di azione	<p>L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (TTR) è una rara malattia genetica sistemica caratterizzata da esordio in età adulta, neuropatia sensomotoria e autonoma progressiva e cardiomiopatia infiltrativa. Il coinvolgimento neurologico di solito inizia con la perdita di sensibilità alle estremità e progredisce con la neuropatia motoria. La cardiomiopatia si presenta con anomalie del ritmo e insufficienza cardiaca. La malattia si manifesta frequentemente anche con una serie di segni e sintomi clinici aggiuntivi dovuti al coinvolgimento oculare, renale, del sistema nervoso centrale e gastrointestinale. La patologia è associata ad oltre 140 mutazioni della proteina TTR, che ne causano rimodellamento e conseguente accumulo in tessuti e organi. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=271861</p> <p>Vutrisiran è un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) chimicamente stabilizzato che agisce specificamente sull'RNA messaggero (mRNA) della TTR, variante e wild-type, provocando degradazione catalitica dell'mRNA di TTR nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della proteina TTR variante e wild-type. <i>Visto RCP</i></p>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No
Farmaco orfano	Si
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri specialistici individuati dalle regioni o di specialisti - neurologo e internista (RNRL)
Nota AIFA *	No

PT/PHT *	No																								
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	25 mg, 1 siringa pre-riempita - € 99.250,00																								
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate																								
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	No																								
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No																								
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Si</p> <p>patisiran</p> <p>1. di individuare, ai fini della prescrizione del farmaco patisiran (Onpattro- Registered) per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2, le seguenti Unità Operative già Centri di riferimento per le Malattie Rare:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS</th> <th>U.O. autorizzate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ULSS 2 – Marca Trevigiana</td> <td>Neurologia (O. Treviso)</td> </tr> <tr> <td>ULSS 8 – Berica</td> <td>Neurologia (O. Vicenza)</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedale-Università Padova</td> <td>Neurologia (Polo Giustiniani)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Neurologia (O.S. Antonio)</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata Verona</td> <td>Neurologia (Polo Borgo Trento)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Neurologia (Polo Borgo Roma)</td> </tr> </tbody> </table> <p>inotersen</p> <p>di individuare, ai fini della prescrizione del farmaco inotersen (Tegsedi-Registered) per l'indicazione terapeutica trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2, le seguenti Unità Operative già Centri regionali di riferimento per le Malattie Rare:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS</th> <th>U.O. autorizzata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AULSS 2 Marca Trevigiana</td> <td>UOC Neurologia (Treviso)</td> </tr> <tr> <td>AULSS 8 Berica</td> <td>UOC Neurologia (Vicenza)</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedale Università Padova</td> <td>UOC Neurologia</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona</td> <td>- UOC Neurologia (Polo Borgo Trento) - UOC Neurologia (Polo Borgo Roma)</td> </tr> </tbody> </table> <p>tafamidis</p> <p>nessuna individuazione formale dei Centri per l'indicazione in valutazione</p>	Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS	U.O. autorizzate	ULSS 2 – Marca Trevigiana	Neurologia (O. Treviso)	ULSS 8 – Berica	Neurologia (O. Vicenza)	Azienda Ospedale-Università Padova	Neurologia (Polo Giustiniani)		Neurologia (O.S. Antonio)	Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata Verona	Neurologia (Polo Borgo Trento)		Neurologia (Polo Borgo Roma)	Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS	U.O. autorizzata	AULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Neurologia (Treviso)	AULSS 8 Berica	UOC Neurologia (Vicenza)	Azienda Ospedale Università Padova	UOC Neurologia	Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona	- UOC Neurologia (Polo Borgo Trento) - UOC Neurologia (Polo Borgo Roma)
Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS	U.O. autorizzate																								
ULSS 2 – Marca Trevigiana	Neurologia (O. Treviso)																								
ULSS 8 – Berica	Neurologia (O. Vicenza)																								
Azienda Ospedale-Università Padova	Neurologia (Polo Giustiniani)																								
	Neurologia (O.S. Antonio)																								
Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata Verona	Neurologia (Polo Borgo Trento)																								
	Neurologia (Polo Borgo Roma)																								
Azienda ULSS/Ospedaliera/IRCCS	U.O. autorizzata																								
AULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Neurologia (Treviso)																								
AULSS 8 Berica	UOC Neurologia (Vicenza)																								
Azienda Ospedale Università Padova	UOC Neurologia																								
Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona	- UOC Neurologia (Polo Borgo Trento) - UOC Neurologia (Polo Borgo Roma)																								
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	La Rete per malattie Rare – DGR 1522/2017																								
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	I Centri prescrittori devono: -essere accreditati per la malattia rara in oggetto -prescrivere mediante terapeutico personalizzato (PTP) su Registro Malattie Rare regionale, oltre che su Registro AIFA																								
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No																								
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	I pazienti che ricevono Amvuttra devono integrare la vitamina A per via orale assumendo una dose giornaliera non superiore a circa 2 500 UI - 3 000 UI, per ridurre il potenziale rischio di sintomi oculari dovuti a carenza di vitamina A																								

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Dimostrata superiorità vs placebo (controllo esterno: considerato braccio placebo dello studio APOLLO si patisiran). Di seguito i dettagli.</p> <p>Studio HELIOS-A o ALN-TTRSC02-002. Fase 3 in aperto. I risultati di questo studio sono stati confrontati con un gruppo placebo esterno di un precedente studio patisiran ALN-TTR02-004 (APOLLO), che era uno studio di fase 3, multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio legame, controllato con placebo in pazienti con amiloidosi hATTR con polineuropatia. Lo studio APOLLO è stato lo studio principale a sostegno dell'approvazione di Onpattro (patisiran).</p> <p>HELIOS-A includeva adulti di età compresa tra 18 anni (o età del consenso legale, a seconda di quale sia maggiore) e 85 anni di età, con una mutazione TTR documentata e una diagnosi confermata di amiloidosi hATTR sintomatica con un Neuropathy Impairment Score (NIS) compreso tra 5 e 130 (incluso), punteggio di disabilità polineuropatica (PND) $\leq 3b$ e Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 60\%$. Gli stessi criteri chiave di inclusione sono stati utilizzati anche nello studio APOLLO su patisiran. Da notare che i pazienti la cui neuropatia potrebbe essere troppo avanzata per consentire il completamento dello studio sono stati esclusi dallo studio.</p> <p>L'endpoint primario dello studio era la differenza tra vutrisiran e placebo (controllo esterno, riferito allo studio APOLLO) in termini di variazione dal basale al mese 18 (come da richiesta EMA) del punteggio composito della scala neuropatia (mNIS+7 punteggio da 0-nessuna compromissione – a 304 – massima compromissione), che misura la progressione della neuropatia e che è stato utilizzato come endpoint primario in numerosi studi clinici sull'amiloidosi hATTR, incluso APOLLO.</p> <table border="1" data-bbox="491 929 1264 1232"> <thead> <tr> <th>Treatment group</th> <th>External control: APOLLO placebo</th> <th>HELIOS-A vutrisiran</th> <th>HELIOS-A patisiran</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects</td> <td>77</td> <td>122</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>mNIS+7 (LS mean change from baseline)</td> <td>28.09</td> <td>-0.46</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Standard Error</td> <td>2.28</td> <td>1.60</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="491 1243 1264 1406"> <thead> <tr> <th>Effect estimate per comparison</th> <th>Primary endpoint mNIS+7 at Month 18 (mean of 2 nonmissing component)</th> <th>Comparison groups LS mean difference between groups (vutrisiran – placebo) 95% Confidence Interval</th> <th>HELIOS-A vutrisiran vs. APOLLO placebo -28.55 (-34.00, -23.10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>assessments planned to be performed ≥ 24 hours to ≤ 7 days apart at each scheduled visit, after component imputation; higher scores represent a greater severity of disease)</td> <td>P-value ANCOVA/Multiple Imputation Model</td> <td>6.505E-20</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>EPAR Keytruda, Procedure No. EMEA/H/C/003820/III/0109</i></p>	Treatment group	External control: APOLLO placebo	HELIOS-A vutrisiran	HELIOS-A patisiran	Number of subjects	77	122	42	mNIS+7 (LS mean change from baseline)	28.09	-0.46	-	Standard Error	2.28	1.60	-	Effect estimate per comparison	Primary endpoint mNIS+7 at Month 18 (mean of 2 nonmissing component)	Comparison groups LS mean difference between groups (vutrisiran – placebo) 95% Confidence Interval	HELIOS-A vutrisiran vs. APOLLO placebo -28.55 (-34.00, -23.10)		assessments planned to be performed ≥ 24 hours to ≤ 7 days apart at each scheduled visit, after component imputation; higher scores represent a greater severity of disease)	P-value ANCOVA/Multiple Imputation Model	6.505E-20
Treatment group	External control: APOLLO placebo	HELIOS-A vutrisiran	HELIOS-A patisiran																						
Number of subjects	77	122	42																						
mNIS+7 (LS mean change from baseline)	28.09	-0.46	-																						
Standard Error	2.28	1.60	-																						
Effect estimate per comparison	Primary endpoint mNIS+7 at Month 18 (mean of 2 nonmissing component)	Comparison groups LS mean difference between groups (vutrisiran – placebo) 95% Confidence Interval	HELIOS-A vutrisiran vs. APOLLO placebo -28.55 (-34.00, -23.10)																						
	assessments planned to be performed ≥ 24 hours to ≤ 7 days apart at each scheduled visit, after component imputation; higher scores represent a greater severity of disease)	P-value ANCOVA/Multiple Imputation Model	6.505E-20																						
<p>Principali comparatori</p>	<p>Patisiran Inotersen Tafamidis</p>																								
<p>Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>Vutrisiran si affianca ai 3 trattamenti già indicati e rimborsati per amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia, patisiran, inotersen, tafamidis Tutti questi farmaci sono dotati di Registro AIFA, che pongono in essere le seguenti principali differenze:</p>																								

	stadio polineuropatia per cui l'uso è rimborsato (Registro AIFA)	Innovatività	Note
Vutrisiran	1-2	no	
Patisiran	1-2	scaduta 2023	
Inotersen	1-2	no	
Tafamidis	1	no	

I Registri di patisiran e vutrisiran contemplano esplicitamente ciascuno la possibilità di shift dall'uno all'altro farmaco, salvo casi in cui il primo dei 2 farmaci usati sia risultato inefficace.
Vutrisiran e inotersen hanno via di somministrazione sottocute. Inotersen è endovena.

La scelta del farmaco (tra patisiran a inotersen) di solito è ricaduta su patisiran (somministrazione ev) per evidenze indirette di lieve maggiore efficacia e per maggiore esperienza.
Inotersen è stato scelto per comodità (pazienti non complianti alla somministrazione ev ospedaliera) o per intolleranza alla premedicazione necessaria per il patisiran.

I Clinici attendono che i pazienti attualmente in trattamento con patisiran faranno shift a vutrisiran.
Per i futuri pazienti, vutrisiran sarà la prima scelta.
Inotersen resterà come seconda scelta in caso di mancata risposta o intolleranza o scarsa compliance a patisiran/vutrisiran.

Vedere confronti in Tabella costi

Sentito Clinico referente materia

Sono stati quantificati i pazienti oggi in trattamento con le terapie già rimborsate, mediante analisi del Registro AIFA (estrazione agosto 2023):

	pz prevalenti (dispensazioni 2022)	avviati 2022
Patisiran	14	5
Inotersen	2	1
Tafamidis	0	0
Tot	16	6

Sulla scorta delle osservazioni ricevute in merito al place in therapy dei farmaci, ci si attende che saranno trattati con vutrisiran **14 pazienti** già dal primo anno, per effetto dello shift da patisiran a vutrisiran.

sentito Clinico referente materia

Indicazioni della CTRF

La Commissione raccomanda il proseguimento dell'utilizzo di patisiran per pazienti già avviati a tale farmaco nel periodo in cui era ancora innovativo (code di trattamento) almeno fino a fine anno corrente, e prevedere l'eventuale passaggio a vutrisiran con l'inizio dell'anno 2024, per beneficiare quanto più possibile del Fondo dei farmaci innovativi, a cui accedeva patisiran fino a gennaio 2023.