

AMILOIDOSI NEUROPATICA (ATTRv-PN)



Studio APOLLO^(1,2,3)

Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza del patisiran in pazienti con amiloidosi hATTR con polineuropatia. Arruolati 225 pazienti in un rapporto 2:1 (148 nel gruppo patisiran e 77 nel gruppo placebo), a ricevere patisiran ev (0,3 mg/kg) o placebo una volta ogni 3 settimane per 18 mesi.

Endpoint primario: la **variazione del punteggio mNIS+7***, che misura la gravità della neuropatia. Dopo 18 mesi il gruppo patisiran ha mostrato un miglioramento della neuropatia (-6,0), mentre il gruppo placebo ha avuto un peggioramento significativo (+28,0), con una differenza tra i gruppi di **-34 punti** (P<0,001).

Endpoint secondari: valutare l'effetto del patisiran sul punteggio del questionario sulla qualità della vita **Norfolk-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN*)**. Il gruppo patisiran ha mostrato un miglioramento (-6,7) rispetto al peggioramento osservato nel placebo (+14,4), con una differenza di **-21,1 punti** (P<0,001) a 18 mesi.

Onpattro è stato designato come medicinale orfano⁽⁴⁾

EMA: 15/04/2011

L'EMA ha stabilito che i benefici di Onpattro superano i rischi e che il farmaco può essere autorizzato per l'uso nell'UE.⁽⁴⁾

EMA: 27/08/2018

AIFA: 30/01/2020⁽⁵⁾
H/RNRL
INNOVATIVITA'
TERAPEUTICA PIENA

Prezzo ex-factory
7.697,79 €/conf

Il principale studio real-world italiano su Patisiran ha coinvolto 29 centri specializzati e 181 pazienti con ATTRv-PN*. Dopo il trattamento, la maggior parte dei pazienti ha mostrato stabilizzazione della neuropatia, indipendentemente da gravità iniziale o genotipo. Il profilo di sicurezza è risultato favorevole, con circa il 90% dei pazienti senza eventi avversi riportati.⁽⁶⁾

Studio HELIOS-A⁽⁷⁾

Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di vutrisiran con un gruppo placebo esterno (studio APOLLO). I pazienti sono stati randomizzati 3:1 a vutrisiran 25 mg per via sottocutanea ogni 3 mesi (Q3M) o patisiran 0,3 mg/kg ev ogni 3 settimane (Q3W) per 18 mesi. HELIOS-A ha arruolato 164 pazienti (vutrisiran, n = 122; gruppo di riferimento patisiran, n = 42); Placebo esterno, n = 77.

Endpoint primario: la **variazione di mNIS+7**. Al mese 9, vutrisiran ha mostrato un miglioramento della neuropatia rispetto al placebo esterno -> Vutrisiran: -2,24, Placebo: +14,76, Differenza: **-17,0** (P<0,001).

Endpoint secondari: variazione del punteggio totale **Norfolk QOL-DN**. Al mese 18 è stato osservato un miglioramento della qualità della vita -> Vutrisiran: -1,2; Placebo: +19,8; Differenza: **-21,0** (P<0,001).

Amvuttra è stato designato come medicinale orfano⁽⁸⁾

EMA: 25/05/2018

L'EMA ha stabilito che i benefici di Amvuttra superano i rischi e che il farmaco può essere autorizzato per l'uso nell'UE⁽⁸⁾

EMA: 15/09/2022

AIFA: 23/11/2022-CNN⁽⁹⁾
31/07/2023-H/RNRL⁽¹⁰⁾

Prezzo ex-factory
89.573,13 €/conf

Attualmente le evidenze real-world su vutrisiran sono limitate. L'unico studio disponibile, condotto su 25 pazienti seguiti per 6 mesi, ha mostrato un miglioramento dei punteggi della qualità di vita (Norfolk QOL-DN è passato da 54 a 48) e una riduzione dei punteggi NIS (da 41 a 22; p = 0,177), sebbene senza significatività statistica. Nonostante i limiti del campione e al breve follow-up, i risultati suggeriscono che vutrisiran possa rappresentare una promettente opzione terapeutica per i pazienti con amiloidosi ATTRv.⁽¹¹⁾

TRIAL REGISTRATIVI

EMA

AIFA

REAL WORLD EVIDENCE

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025



AMILOIDOSI NEUROPATICA (ATTRv-PN)



TAFAMIDIS 20mg
Polineuropatia stadio 1

Studio FX-005 ⁽¹²⁾

Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco il cui obiettivo è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di 18 mesi di trattamento con tafamidis in pazienti con polineuropatia amiloide familiare da transtiretina V30M in fase iniziale (TTR-FAP*). Sono stati arruolati 128 pazienti (tafamidis n = 65 vs placebo n = 63)

Endpoint primari: analisi dei responder al **NIS-LL*** (peggioramento <2 punti): 45.3% vs 29.5%, p = 0,068 nella popolazione ITT* e 60% vs 38.1%, p = 0,041 nella popolazione EE*.

Inoltre è stata valutata la differenza tra i gruppi di trattamento nella variazione media rispetto al basale del punteggio totale **Norfolk QOL-DN***: 2,0 vs 7,2, p = 0,116 nella popolazione ITT e 0.1 vs 8.9, p=0.045 nella popolazione EE

Endpoint secondari: valutazione della progressione neurologica Δ **NIS-LL** rispetto al baseline: 2.81 vs 5.83 (p=0.027), modifica dello stato nutrizionale **mBMI***: +39.3 vs -33.8 (p<0.00001), la stabilizzazione TTR: 98% vs 0%. Inoltre, la funzionalità nervosa è stata preservata nei pazienti trattati con tafamidis: **Σ3 NTSF nds** deterioramento 5 volte maggiore nel placebo (p = 0.005) e **Σ7 NTs nds** preservata con tafamidis (p = 0.006).

Vyndaqel è stato designato come medicinale orfano ⁽¹³⁾

EMA: 16/11/2011 ⁽¹⁴⁾

AIFA: 15/04/2013 ⁽¹⁵⁾
FASCIA C - RRL

AIFA: 26/11/2014
RIMBORSABILITA' FASCIA H
REGISTRO DI MONITORAGGIO ⁽¹⁶⁾

Prezzo ex-factory
12.500,01 €/conf

EMA: 28/08/2006

In letteratura sono disponibili diversi studi osservazionali real-world derivati da database nazionali e da coorti multicentriche. Tra questi, gli studi con il maggior numero di pazienti sono quelli condotti in Giappone ⁽¹⁷⁾ e in Francia ⁽¹⁸⁾, che confermano l'efficacia di tafamidis nel favorire la stabilizzazione della malattia nei pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR) con polineuropatia. Inoltre, tali studi evidenziano l'importanza di un inizio precoce del trattamento con tafamidis, associato a un rallentamento della progressione della malattia.

INOTERSEN
Polineuropatia stadio 1 e 2

Studio NEURO-TTR ⁽¹⁹⁾

Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo. Sono stati arruolati 172 pazienti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina con polineuropatia (hATTR-PN). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere inotersen o placebo. Inotersen è stato somministrato settimanalmente per via sottocutanea alla dose di 300 mg per 65 settimane

Endpoint primari: differenza nella variazione media del punteggio **mNIS+7 = -19.7 punti** vs placebo (p<0.001) e del punteggio **Norfolk QOL-DN = -11.7 punti** vs placebo (p<0.001).

Endpoint secondari: differenza nella variazione media del punteggio **SF-36* Physical Component Summary Score** a 65 settimane - **3,59 punti** vs placebo (p<0,006).

SAE*: trombocitopenia (3%) e glomerulonefrite (3%) che richiedono il monitoraggio della funzionalità renale e la conta settimanale delle piastrine.

Tegsedi è stato designato come medicinale orfano ⁽²⁰⁾

EMA: 26/03/2014

AIFA: 06/05/2019-CNN ⁽²²⁾
15/05/2020 -H/RNRL
REGISTRO DI
MONITORAGGIO ⁽²³⁾

Prezzo ex-factory
21.587,50 €/conf

EMA: 06/07/2018

I dati real-world sull'uso di inotersen nella pratica clinica sono limitati e derivano principalmente dal programma Early Access Program (EAP), che ha incluso 23 pazienti. Nessun paziente ha interrotto definitivamente il trattamento per trombocitopenia e non sono stati osservati casi di trombocitopenia grave. Per quanto riguarda la progressione della malattia, solo due pazienti hanno mostrato un peggioramento dello stadio FAP*, mentre gli altri 21 sono rimasti stabili fino all'ultimo follow-up. ⁽²⁴⁾

TRIAL REGISTRATIVI

EMA

AIFA

REAL WORLD EVIDENCE

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025



*Legenda

mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score

QOL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy

ATTRv-PN: Hereditary amyloid transthyretin amyloidosis with polyneuropathy

TTR-FAP: transthyretin familial amyloid polyneuropathy

NIS-LL: Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs

mBMI: modified Body Mass Index

ITT: intent-to-treat

EE: efficacy-evaluable

Σ3 NTSF nds: summated 3 nerve tests small-fiber normal deviate score

Σ7 NTs nds: summated 7 nerve tests normal deviates score

SF-36: Short Form Health Survey 36

SAE: serious adverse events

FAP: familial amyloid polyneuropathy



Bibliografia:

- 1 - Adams D et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. BMC Neurol. 2017 Sep 11;17(1):181. doi: 10.1186/s12883-017-0948-5.
- 2 - Adams D et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
- 3 - Solomon SD et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. Circulation. 2019 Jan 22;139(4):431-443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831.
- 4 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>
- 5 - Determina n.77/2020 GU Serie Generale n.24 del 30-01-2020, <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/01/30/20A00545/sg>
- 6 - Di Stefano V et al. Patisiran in ATTRv amyloidosis with polyneuropathy: "PatisiranItaly" multicenter observational study. J Neurol. 2025 Feb 15;272(3):209. doi: 10.1007/s00415-025-12950-3
- 7 - Adams D et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023 Mar;30(1):1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985. Epub 2022 Jul 23.
- 8 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra>
- 9 - Determina n. 197/2022 - (GU Serie Generale n.282 del 02-12-2022), <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/12/02/22A06809/sg>
- 10 - Determina n. 550/2023 - (GU Serie Generale n.192 del 18-08-2023), <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/08/18/23A04551/sg>
- 11 - Corazón Villanueva J and García Sacristán AA. Quality of life and effectiveness of vutrisiran as treatment for hereditary transthyretin amyloidosis. Farmacia Hospitalaria. 2026 <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.12.010>
- 12 - Coelho T et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012 Aug 21;79(8):785-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22843282; PMCID: PMC4098875
- 13 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-06-401>
- 14 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vyndaqel-epar-summary-public_en.pdf
- 15 - Determina n. 402/2013 – (GU Serie Generale n.104 del 06-05-2013), <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/05/06/13A03902/sg>
- 16 - Determina n. 1389/2014 - (GU Serie Generale n.286 del 10-12-2014), <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/12/10/14A09423/sg>
- 17 - Konishi H et al. Real-World Utilization Patterns, Safety, and Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis in Japan. Curr Ther Res Clin Exp. 2025 Apr 14;102:100793. doi: 10.1016/j.curtheres.2025.100793. PMID: 40495907; PMCID: PMC12148832.
- 18 - Adams D et al. Transthyretin amyloid polyneuropathy in France: A cross-sectional study with 413 patients and real-world tafamidis meglumine use (2009-2019). Rev Neurol (Paris). 2024 Sep;180(7):661-672. doi: 10.1016/j.neurol.2024.02.393. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38643028.
- 19 - Benson MD et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):22-31. doi: 10.1056/NEJMoa1716793. PMID: 29972757; PMCID: PMC12611561.
- 20 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tegsedi>
- 21 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tegsedi-epar-summary-public_en.pdf
- 22 - Determina n. 50156/2019 - (GU Serie Generale n.116 del 20-05-2019), <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/05/20/19A03167/sg>
- 23 - Determina n. DG/607/2020 - (GU Serie Generale n.135 del 27-05-2020), <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/05/27/20A02758/sg>
- 24 - Luigetti M et al. Real-life experience with inotersen in hereditary transthyretin amyloidosis with late-onset phenotype: Data from an early-access program in Italy. Eur J Neurol. 2022 Jul;29(7):2148-2155. doi: 10.1111/ene.15325. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35289020; PMCID: PMC9314115.

