



ALTEMS
ADVISORY

SCIENCE ECONOMICS LIFE

Health Technology Assessment (HTA) del farmaco eplontersen per la gestione dei pazienti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv-PN) in Italia

Autori:

Rumi F., Fortunato A., Antonini D., Di Pippo S., Falasca G., Basile M., Di
Brino E., Calosci E.M., Sciomenta I., Refolo P., Spagnolo A.G., Sacchini
D.



Disclosure

Questo lavoro è stato reso possibile grazie al supporto finanziario di Astrazeneca, Italy. La pubblicazione dei risultati non è stata condizionata dall'approvazione degli sponsor. Pertanto, i risultati riportati rappresentano il punto di vista degli autori e non necessariamente quello degli sponsor.



Il presente documento deve essere citato come:

Rumi F., Fortunato A., Antonini D., Di Pippo S., Falasca G., Basile M., Di Brino E., Calosci E.M., Sciomenta I., Refolo P., Spagnolo A.G., Sacchini D. Health Technology Assessment (HTA) del farmaco eplontersen per la gestione dei pazienti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv-PN) in Italia, Altems Advisory, 2024.



Abbreviazioni

AESI	Eventi avversi di particolare interesse
AIC	Criteri di informazione Akaike
ASO	Oligonucleotide antisense
ATTR-CM	Cardiomiopatia amiloide mediata da TTR
ATTRv	Amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina
ATTRv-PN	Polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina
AUC	Area sotto la curva
BIC	Criteri di informazione bayesiana
CA	Amiloidosi cardiaca
CEA	Analisi di costo-efficacia
CHMP	Comitato per i medicinali per uso umano
CIDP	Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica
CYP	Citocromo P450
Cmax	Concentrazione massima allo stato stazionario
COI	Analisi dei costi della malattia (<i>Cost-of-Illness</i>)
CUR	Problema sanitario e uso attuale della tecnologia
DOI	<i>Digital object identifier</i>
DPD	Scintigrafia ossea con acido difosfono-1,2-propanodicarbossilico
DRG	<i>Diagnosis-Related Group</i>
EC	Commissione Europea
ECG	Elettrocardiogramma
ECO	Costi e valutazione economica
EFF	Efficacia clinica
eGFR	Velocità di filtrazione glomerulare stimata
ESC	Chimica di stabilizzazione avanzata
ETH	Analisi etica
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FAP	Polineuropatia amiloidotica familiare
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GalNAc	N-acetil galattosamina
GU	Gazzetta Ufficiale
HMDP	Idrossimetilene difosfonato
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>



ICER	Rapporto incrementale di costo-efficacia
INHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPD	Dati individuali dei pazienti
ITC	Confronti indiretti
KM	Kaplan-Meier
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
LY	Anni di vita guadagnati
mBMI	Modified Body Mass Index
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
mRNA	RNA messaggero
NMB	Beneficio monetario netto
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs</i>
Norfolk QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy</i>
PDTA	Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali
PK	Proprietà farmacocinetiche
PND	Punteggio di disabilità della polineuropatia
PYP	Pirofosfato
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
QoL	Qualità della vita
ORG	Aspetti organizzativi
OWSA	Analisi di sensibilità deterministica univariata
PSA	Analisi di sensibilità probabilistica
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RWE	<i>Real-World Evidence</i>
SAF	Sicurezza
siRNA	RNA interferenti di piccole dimensioni
SC	Sottocutaneo
SOC	Analisi sociale
SSA	Forme sistemiche senili
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
RNAi	Interferenza dell'RNA
TAC	<i>Transthyretin Amyloidosis Canada</i>
TEAEs	Eventi avversi dovuti al trattamento



TEC	Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia
TP	Probabilità di transizione
TTD	Tempo di sospensione del trattamento
TTR	Transtiretina
UOC	Unità Operativa Complessa



Contributi

Autori

Rumi F.¹, Fortunato A.¹, Antonini D.¹, Di Brino E.¹, Di Pippo S.¹, Falasca G.¹, Basile M.¹, Calosci E.M.¹, Sciomenta I.¹, Refolo P.², Spagnolo A.G.², Sacchini D.^{1,2}

¹Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Centro di Ricerca in Bioetica clinica e Medical Humanities, Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Corresponding Author

Filippo Rumi

(filippo.rumi@altemsadvisory.it)

Advisory Board

- **Prof.ssa Laura Obici** – responsabile del SS Malattie Rare del Policlinico San Matteo di Pavia
- **Prof. Marco Luigetti** – Dipartimento di Neuroscienze – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore
- **Prof. Giuseppe Limongelli** – Centro di coordinamento Malattie Rare della Regione Campania - Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) dei Colli di Napoli
- **Dott. Giovanni D'Alessio** – Tesoriere fAmy Onlus – Associazione italiana Amiloidosi Familiare



Sommario

PREFAZIONE	10
DESTINATARI E UTILITÀ DEL REPORT	11
OBIETTIVO	12
EXECUTIVE SUMMARY	13
PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA (CUR)	13
DESCRIZIONE E CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)	13
SICUREZZA (SAF) & EFFICACIA CLINICA (EFF)	14
COSTO ED EFFICACIA ECONOMICA (ECO)	14
ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)	14
ASPETTI ETICI (ETH)	15
ASPETTI SOCIALI (SOC)	15
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH VERSION)	17
HEALTH PROBLEM AND CURRENT USE OF TECHNOLOGY (CUR)	17
DESCRIPTION AND TECHNICAL CHARACTERISTICS (TEC)	17
SAFETY (SAF) & CLINICAL EFFECTIVENESS (EFF)	18
COSTS AND ECONOMIC EVALUATION (ECO)	18
ORGANIZATIONAL ASPECTS (ORG)	18
ETHICAL ANALYSIS (ETH)	19
PATIENT AND SOCIAL ASPECTS (SOC)	20
REVISIONE DELLA LETTERATURA	21
METODI	21
CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	22
RISULTATI DELLA REVISIONE DELLA LETTERATURA	23
DESCRIZIONE DEL PROBLEMA CLINICO E GESTIONE CORRENTE DELLA PATOLOGIA (CUR)	26
POPOLAZIONE TARGET	27
CONDIZIONE TARGET	29
GESTIONE ATTUALE DELLA PATOLOGIA	31
UTILIZZO	33
BIBLIOGRAFIA	35
DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)	40
INTRODUZIONE GENERALE	41
CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA	42
<i>Utilizzo</i>	42
<i>Farmacodinamica</i>	43
<i>Farmacocinetica</i>	43
STATO REGOLATORIO DELLA TECNOLOGIA	44
COMPARATORI	45
<i>Inotersen</i>	45
<i>Patisiran</i>	46
<i>Vutrisiran</i>	47
<i>Tafamidis</i>	48
BIBLIOGRAFIA	49
SICUREZZA (SAF) ED EFFICACIA CLINICA (EFF)	52
INTRODUZIONE	53
PRINCIPALI STUDI	53
BIBLIOGRAFIA	57



COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)	59
INTRODUZIONE	60
BUDGET IMPACT ANALYSIS	60
<i>Popolazione</i>	60
COMPARATORI DELL'ANALISI	61
METODI	62
INPUT DI COSTO	64
INPUT DI EFFICACIA	70
RISULTATI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET	73
ANALISI DI SENSIBILITÀ DETERMINISTICA	76
ANALISI DI COSTO-EFFICACIA	80
<i>Metodi</i>	81
CONCLUSIONI	95
VALUTAZIONE DELL'IMPATTO SOCIALE	96
<i>Introduzione</i>	96
<i>Il questionario (statistica descrittiva)</i>	97
<i>Spesa out-of-pocket</i>	98
<i>Analisi dei costi-indiretti</i>	98
<i>Impatto sul lavoro e Legge 104/92</i>	99
BIBLIOGRAFIA	105
ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)	108
INTRODUZIONE	109
SVILUPPO DEL PROCESSO DI CURA	109
COSTI RELATIVI AL PROCESSO	111
IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE	114
PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA)	114
CONCLUSIONI	123
BIBLIOGRAFIA	125
ASPETTI ETICI (ETH)	127
INTRODUZIONE	128
RAPPORTO RISCHI BENEFICI	128
AUTONOMIA	129
GIUSTIZIA ED EQUITÀ	131
BIBLIOGRAFIA	132
INTRODUZIONE	135
METODO	135
MATERIALI	136
AREA PROSPETTIVA PAZIENTE	136
QUESTIONI LEGATE ALLA COMUNICAZIONE	137
ASPETTI RELATIVI AI GRUPPI SOCIALI	138
BIBLIOGRAFIA	139



Prefazione

Il gruppo di ricerca di ALTEMS Advisory, *spin-off* dell'Università Cattolica del Sacro Cuore -Sede di Roma, ha prodotto il seguente rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA), che consiste in un'analisi multidimensionale del farmaco eplontersen per la gestione dei pazienti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv-PN) in Italia.

L'obiettivo è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto che l'utilizzo di questa alternativa farmacologica potrebbe avere nel trattamento della malattia, sulla qualità di vita dei pazienti e sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in termini organizzativi ed economici.

A tal fine, è stata effettuata una revisione della letteratura esistente. Le evidenze sono state selezionate in base a criteri di inclusione prestabiliti e organizzate sulla base dei principali domini di HTA seguendo il *framework* dell'*European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) *Core Model*[®] (versione 3.0). Durante lo sviluppo di questo documento, è stata condotta una valutazione approfondita delle evidenze ottenute da un gruppo di esperti provenienti da diversi settori. Questo gruppo di esperti ha fornito preziose intuizioni e prospettive, aiutando a perfezionare e organizzare i risultati dello studio. Il loro contributo è stato determinante per raccogliere le opportune interpretazioni delle evidenze generate e per garantire un approccio completo e articolato al documento, analizzando domini clinici imprescindibili e domini non clinici, includendo per la prima volta l'impatto che la tecnologia avrà sull'ambiente e sull'intera società al fine di considerare aspetti fino ad oggi sottovalutati.



Destinatari e utilità del report

Il rapporto di *Health Technology Assessment* su eplontersen si rivolge principalmente a decisori politici, clinici, dirigenti sanitari e stakeholder del Servizio Sanitario Nazionale, così come a esperti di economia sanitaria e valutazione delle tecnologie sanitarie. Grazie alla sua struttura multidimensionale e all'approccio integrato, il documento può inoltre rappresentare una risorsa utile per medici specialisti, in particolare neurologi e internisti, impegnati nella diagnosi e gestione dell'amiloidosi da transtiretina ereditaria con polineuropatia (ATTRv-PN), nonché per associazioni di pazienti e caregiver che desiderano comprendere il valore terapeutico, organizzativo e sociale delle nuove opzioni di trattamento.

Beneficiano in modo diretto della lettura anche i policy maker coinvolti nella definizione dei criteri di rimborsabilità e accesso ai farmaci per le malattie rare. Infine, data la complessità clinica e organizzativa dell'ATTRv-PN, il report può costituire una base informativa per la pianificazione di percorsi assistenziali integrati (PDTA) e per la definizione di strategie sanitarie sostenibili orientate alla personalizzazione delle cure.



Obiettivo

Il presente documento mira ad elaborare un rapporto di *Health Technology Assessment* sull'introduzione del farmaco eplontersen per la gestione dei pazienti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv-PN) in Italia.

Il documento si compone dei seguenti capitoli, coerentemente con *HTA Core Model*[®] 3.0 di EUnetHTA:

- ❖ Problema sanitario e uso attuale della tecnologia (CUR);
- ❖ Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC);
- ❖ Sicurezza (SAF);
- ❖ Efficacia Clinica (EFF);
- ❖ Costi e valutazione economica (ECO);
- ❖ Aspetti organizzativi (ORG);
- ❖ Analisi etica (ETH)
- ❖ Analisi sociale (SOC);



Executive summary

Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR)

- L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) è una patologia genetica rara e multisistemica, con esordio adulto e ampia variabilità clinica, principalmente neuropatia periferica (ATTRv-PN) e cardiomiopatia (ATTRv-CM). La prevalenza è stimata in 38.000 casi globali, con focolai anche in Italia (Sicilia, Lazio, Toscana, Puglia).
- È causata da oltre 130 mutazioni del gene TTR (es. V30M, T49A, E89Q), che provocano aggregazione della proteina mutata in fibrille amiloidi, responsabili di danni tissutali per meccanismi meccanici, ischemici e infiammatori.
- La diagnosi è complessa e spesso ritardata a causa della variabilità fenotipica, e richiede storia familiare, test genetici e biopsie. La gestione è multidisciplinare e personalizzata.
- I trattamenti più avanzati includono stabilizzatori della TTR (tafamidis) e terapie di gene silencing (inotersen, patisiran, vutrisiran, eplontersen), che riducono significativamente i livelli di TTR mutata e rallentano la progressione della malattia.

Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

- Eplontersen è un oligonucleotide antisense approvato da FDA e EMA per l'ATTRv-PN (stadio 1-2), agisce bloccando l'mRNA della TTR, riducendone i livelli fino al 94%. È somministrato mensilmente per via sottocutanea, con buona tollerabilità e benefici neurologici documentati.
- Rispetto a farmaci endovenosi o con dosaggi più frequenti (es. inotersen), eplontersen offre una posologia più pratica e minore invasività, con distribuzione epatica efficiente e risposta terapeutica duratura.
- Rispetto a inotersen, presenta un miglior profilo di sicurezza; rispetto a patisiran, evita la somministrazione endovenosa. Tafamidis resta utile nelle fasi iniziali, ma ha indicazioni più limitate.
- Eplontersen segna un progresso concreto nella gestione dell'ATTRv-PN, combinando efficacia, sicurezza e accessibilità, e si propone come trattamento di riferimento per una migliore qualità di vita nei pazienti.



Sicurezza (SAF) & Efficacia clinica (EFF)

- Eplontersen riduce significativamente i livelli di transtiretina sierica (-81,7%) e rallenta la progressione dell'ATTRv-PN, migliorando i punteggi nei test mNIS+7, Norfolk QoL-DN e SF-36 PCS, con vantaggi visibili già dopo 65 settimane di trattamento.
- I pazienti trattati con eplontersen mostrano un miglioramento della qualità della vita, con un miglioramento di -5,5 punti nel Norfolk QoL-DN, rispetto al peggioramento nel gruppo placebo, evidenziando l'efficacia del farmaco nel rallentare la malattia.
- Eplontersen ha un buon profilo di sicurezza e gli effetti collaterali sono di entità limitata rispetto ad altre terapie.
- Lo studio NEURO-TTRansform ha confermato l'efficacia di eplontersen nel trattamento dell'ATTRv-PN, con significativi miglioramenti nella riduzione della transtiretina sierica e nei punteggi di funzionalità e qualità della vita, rendendolo una terapia innovativa per i pazienti.

Costo ed efficacia economica (ECO)

- L'introduzione di eplontersen comporta un impatto economico pressoché neutro per il SSN (circa ~€215.000 in tre anni).
- Nell'analisi di costo-efficacia, eplontersen risulta dominante rispetto a vutrisiran: pur offrendo gli stessi anni di vita, garantisce un miglioramento in QALY (6,858 vs. 6,779) e un risparmio totale di circa €58.000 per paziente in un orizzonte temporale di 20 anni.
- La malattia incide significativamente in termini di burden economico, con perdite di produttività annuali stimate fino a €10.365 senza indennità sociali.

Aspetti organizzativi (ORG)

- Eplontersen, somministrabile mensilmente tramite autoiniettore sottocutaneo, consente una maggiore autonomia per i pazienti, favorendo la gestione domiciliare del trattamento e migliorando significativamente l'aderenza terapeutica. L'eliminazione della necessità di accessi ospedalieri



frequenti e di premedicazioni contribuisce a semplificare il percorso di cura, soprattutto per i pazienti con limitazioni funzionali.

- La possibilità di autosomministrazione riduce il carico organizzativo sulle strutture sanitarie e ottimizza l'impiego delle risorse disponibili, portando benefici sia in termini di efficienza che di sostenibilità economica. La minore necessità di visite e monitoraggi in presenza si traduce infatti in un contenimento dei costi gestionali e logistici.
- Il profilo di sicurezza di eplontersen, documentato nello studio NEURO-TTRansform, evidenzia un rischio ridotto di eventi avversi severi rispetto ad altri trattamenti come patisiran, vutrisiran o inotersen. L'assenza di effetti collaterali rilevanti quali trombocitopenia o glomerulonefrite rappresenta un ulteriore vantaggio nella pratica clinica.
- Per massimizzare i benefici del trattamento, è essenziale investire nella formazione di operatori sanitari, pazienti e *caregiver*, nonché integrare strumenti di telemedicina per il monitoraggio a distanza. Inoltre, l'implementazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) specifici per l'ATTRv-PN, adattando modelli già consolidati per altre forme di amiloidosi, può favorire una presa in carico tempestiva e personalizzata.

Aspetti etici (ETH)

Dal punto di vista etico, la valutazione indica quanto segue:

- Principio di beneficiabilità/non maleficenza: eplontersen mostra un bilancio rischio-beneficio favorevole, ma richiede monitoraggio continuo per via del numero limitato di pazienti trattati e dei confronti storici utilizzati. È essenziale raccogliere dati di *Real-World Evidence* e promuovere studi *post-marketing*, anche tramite telemedicina;
- Principio di autonomia: vista la vulnerabilità dei pazienti ATTRv-PN, il consenso informato deve essere basato su una spiegazione chiara e completa di benefici, rischi, alternative terapeutiche, modalità di somministrazione e possibilità di revoca;
- Principio di giustizia: eplontersen migliora gli esiti clinici ottimizzando l'uso delle risorse sanitarie. La sua introduzione rispetta i criteri di equità nell'allocazione delle risorse del SSN, configurandosi come una scelta terapeutica sostenibile e vantaggiosa.

Aspetti sociali (SOC)



- Prospettiva paziente: i pazienti e *caregiver* con ATTRv-PN desiderano terapie efficaci, con modalità di somministrazione semplici e capaci di migliorare l'autonomia e la qualità della vita. Eplontersen, grazie alla somministrazione mensile sottocutanea e all'efficacia dimostrata, risponde a queste aspettative.
- Comunicazione – livello individuale: è essenziale un'alleanza terapeutica tra medico e paziente, fondata su informazione chiara e continua. I pazienti devono comprendere benefici e rischi di eplontersen, le alternative disponibili, il percorso di farmacovigilanza e ricevere supporto educativo per una gestione autonoma e sicura della terapia.
- Comunicazione – livello collettivo: va rafforzata la consapevolezza pubblica sull'ATTRv-PN e sulle opzioni di trattamento tramite campagne istituzionali e il coinvolgimento delle associazioni di pazienti, per promuovere conoscenza e sostegno sociale.
- Aspetti sociali e giustizia: la disponibilità di eplontersen è in linea con i principi del SSN: garantisce equità di accesso a cure sicure ed efficaci, senza ostacoli normativi o organizzativi, mantenendo la sostenibilità del sistema sanitario.



Executive summary (english version)

Health Problem and Current Use of Technology (CUR)

- Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is a rare, multisystemic genetic disorder with adult onset and wide clinical variability, primarily involving peripheral neuropathy (ATTRv-PN) and cardiomyopathy (ATTRv-CM). Its global prevalence is estimated at 38,000 cases, with clusters also in Italy (Sicily, Lazio, Tuscany, Puglia).
- It is caused by over 130 mutations in the TTR gene (e.g., V30M, T49A, E89Q), which lead to the aggregation of the mutated protein into amyloid fibrils, causing tissue damage through mechanical, ischemic, and inflammatory mechanisms.
- Diagnosis is complex and often delayed due to phenotypic variability, requiring family history, genetic testing, and biopsies. Management is multidisciplinary and personalized.
- The most advanced treatments include TTR stabilizers (tafamidis) and gene silencing therapies (inotersen, patisiran, vutrisiran, eplontersen), which significantly reduce mutated TTR levels and slow disease progression.

Description and Technical Characteristics (TEC)

- Eplontersen is an antisense oligonucleotide approved by the FDA and EMA for the treatment of ATTRv-PN (stages 1–2). It acts by blocking TTR mRNA, reducing its levels by up to 94%. It is administered monthly via subcutaneous injection, with good tolerability and documented neurological benefits.
- Compared to intravenous or more frequently dosed drugs (e.g., inotersen), eplontersen offers a more convenient dosing schedule and less invasiveness, with efficient hepatic distribution and long-lasting therapeutic response.
- Compared to inotersen, it has a better safety profile; compared to patisiran, it avoids intravenous administration. Tafamidis has more limited indications (only stage 1) and has a mechanism of action less advanced than silencers.



- Eplontersen represents a concrete advancement in managing ATTRv-PN, combining efficacy, safety, and accessibility, and is positioned as a reference treatment to improve patients' quality of life.

Safety (SAF) & Clinical Effectiveness (EFF)

- Eplontersen significantly reduces serum transthyretin levels (–81.7%) and slows the progression of ATTRv-PN, improving scores in mNIS+7, Norfolk QoL-DN, and SF-36 PCS tests, with benefits visible after just 65 weeks of treatment.
- Patients treated with eplontersen show improved quality of life, with a –5.5 point improvement in Norfolk QoL-DN, compared to deterioration in the placebo group, demonstrating the drug's effectiveness in slowing the disease.
- Eplontersen has a good safety profile, side effects are milder than those of other therapies.
- The NEURO-TTRansform study confirmed eplontersen's effectiveness in treating ATTRv-PN, showing significant improvements in TTR serum reduction and in functional and quality-of-life outcomes, establishing it as an innovative therapy.

Costs and Economic Evaluation (ECO)

- The introduction of eplontersen implies a mostly neutral economic impact for the National Health System (~€215,000 over three years), maintaining economic sustainability.
- In a cost-effectiveness analysis, eplontersen is dominant over vutrisiran: it provides the same life years, but a greater improvement in QALYs (6.858 vs. 6.779), and total savings of approximately €58,000 per patient over a 20-year horizon.
- The disease has a significant economic burden, with estimated annual productivity losses up to €10,365 in the absence of social benefits.

Organizational Aspects (ORG)



- Eplontersen, administered monthly via a subcutaneous autoinjector, enables greater autonomy for patients, supporting home-based management and significantly improving treatment adherence. The elimination of frequent hospital visits and premedication requirements simplifies the care pathway, particularly for patients with functional limitations.
- The self-administration option reduces the organizational burden on healthcare facilities and optimizes the use of available resources, offering benefits in both efficiency and economic sustainability. Fewer in-person visits and monitoring needs result in lower management and logistical costs.
- The safety profile of eplontersen, documented in the NEURO-TTRansform study, shows a lower risk of severe adverse events compared to other treatments such as patisiran, vutrisiran, or inotersen. The absence of relevant side effects such as thrombocytopenia or glomerulonephritis is an additional advantage in clinical practice.
- To maximize treatment benefits, it is essential to invest in training for healthcare providers, patients, and caregivers, and to integrate telemedicine tools for remote monitoring. Additionally, implementing ATTRv-PN specific Diagnostic Therapeutic Care Pathways (PDTA), by adapting models already established for other types of amyloidosis, can facilitate timely and personalized care.

Ethical Analysis (ETH)

- From an ethical perspective, the evaluation highlights the following:
- Principle of beneficence/non-maleficence: eplontersen shows a favorable risk-benefit balance but requires ongoing monitoring due to the limited number of patients treated and reliance on historical comparisons. It is essential to collect real-world evidence and promote post-marketing studies, including via telemedicine.
- Principle of autonomy: given the vulnerability of ATTRv-PN patients, informed consent must be based on a clear and comprehensive explanation of benefits, risks, alternative therapies, administration methods, and the possibility of withdrawal.
- Principle of justice: eplontersen improves clinical outcomes while optimizing healthcare resource use. Its introduction aligns with equity criteria in resource allocation within the national health system, representing a sustainable and advantageous therapeutic choice.



Patient and Social Aspects (SOC)

- Patient perspective: patients and caregivers with ATTRv-PN seek effective therapies with simple administration methods that can improve autonomy and quality of life. Eplontersen, with its monthly subcutaneous administration and proven efficacy, meets these expectations.
- Communication – individual level: a therapeutic alliance between clinician and patient is essential, based on clear and continuous information. Patients must understand the benefits and risks of eplontersen, available alternatives, the pharmacovigilance process, and receive educational support for safe and independent therapy management.
- Communication – collective level: public awareness of ATTRv-PN and treatment options must be strengthened through institutional campaigns and involvement of patient associations, to promote knowledge and social support.
- Social aspects and justice: the availability of eplontersen aligns with the principles of the national health system, ensuring equitable access to safe and effective care without regulatory or organizational barriers, while maintaining healthcare system sustainability.



Revisione della letteratura

Nell'ambito del progetto è stata condotta una revisione della letteratura scientifica attualmente disponibile, i cui risultati sono stati in un successivo momento ulteriormente arricchiti da fonti di letteratura grigia e da evidenze scientifiche identificate attraverso una ricerca manuale.

Metodi

La domanda di ricerca è stata formulata utilizzando il modello PICO, che comprende la popolazione dello studio (P), l'intervento valutato (I), il comparatore (C) e l'esito di interesse (O).

La Tabella 1 descrive il modello PICO alla base di questa ricerca.

Il quesito di ricerca mirava a indagare gli aspetti di sicurezza, d'efficacia, del livello organizzativo ed economico di eplontersen, comparandolo con i principali comparatori attualmente disponibili nella pratica clinica.

Tabella 1 - PICO model

Popolazione	Pazienti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv-PN)
Intervento	Eplontersen
Comparatori	Tafamidis
	Inotersen
	Vutrisiran
	Patisiran
Outcome	Sicurezza
	Efficacia
	Impatto economico
	Impatto organizzativo
	Impatto etico-sociale

Al fine di raccogliere le evidenze utili per una completa valutazione della tecnologia oggetto di indagine, a settembre è stata lanciata, sui principali database di ricerca, la stringa di ricerca definita sulla base del modello PICO in precedenza delineato. La stringa di ricerca è riportata nella Tabella 2.

Di seguito si riporta l'elenco delle banche dati utilizzate:



- PubMed;
- EBSCO - MedLine;
- *International Network for Agencies in HTA (INAHTA).*

In riferimento al limite temporale, alla lingua o al tipo di studio da identificare, non è stato definito alcun filtro di ricerca.

Tabella 2 – Stringa di ricerca

Stringa di ricerca
((("Transthyretin Amyloidosis") OR ("hereditary transthyretin amyloidosis")) OR ("ATTR-CM")) OR (HATTR)) OR ("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept])) AND ((Eplontersen) OR (AKCEA-TTR-LRx)) AND (((((((((((((Vyndamax) OR (Vyndaqel) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR ("tafamidis meglumine")) OR ("FX 1006A")) OR ("tafamidis" [Supplementary Concept])) OR ("patisiran" [Supplementary Concept])) OR (onpattro)) OR ("ALN-TTR02")) OR ("Inotersen" [Supplementary Concept])) OR (tegsedi)) OR (vutrisiran)) OR (amvuttra))

Criteri di inclusione ed esclusione

Le evidenze scientifiche identificate attraverso la strategia di ricerca sono state considerate idonee a meno che non soddisfacessero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Duplicati;
- Tecnologia non oggetto di indagine;
- Condizione non oggetto di indagine;
- Popolazione non oggetto di indagine;
- Tipologia di studio non rilevante (*case-report, letter to the editor, letter in reply*);
- Informazioni insufficienti su uno qualsiasi degli aspetti indagati;
- *Abstract/Full-text* non disponibile;
- Non disponibile in lingua inglese o italiana.

Gli studi identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel® contenente, per ogni studio, un codice identificativo per riportare la banca dati di provenienza dell'evidenza, se si trattava di un duplicato, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, il riferimento e il link all'*abstract*. All'interno del foglio di calcolo Excel® erano inoltre indicati il nome del primo revisore, le ragioni dell'esclusione e le note utili ai fini della ricerca.



Il primo screening, condotto da quattro ricercatori junior e basato essenzialmente sulla valutazione del titolo e dell'*abstract*, è stato completato da una seconda valutazione dei testi completi condotta da quattro ricercatori *junior* in doppio cieco. I conflitti sono stati risolti da un ricercatore *senior*.

I domini considerati per lo sviluppo di questo *Full-HTA report* sono indicati di seguito:

- Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR);
- Descrizione e caratteristiche tecniche (TEC);
- Sicurezza (SAF);
- Efficacia clinica (EFF);
- Costo ed efficacia economica (ECO);
- Aspetti organizzativi (ORG);
- Analisi etica (ETH), Aspetti sociali e del paziente (SOC), Aspetti legali (LEG).

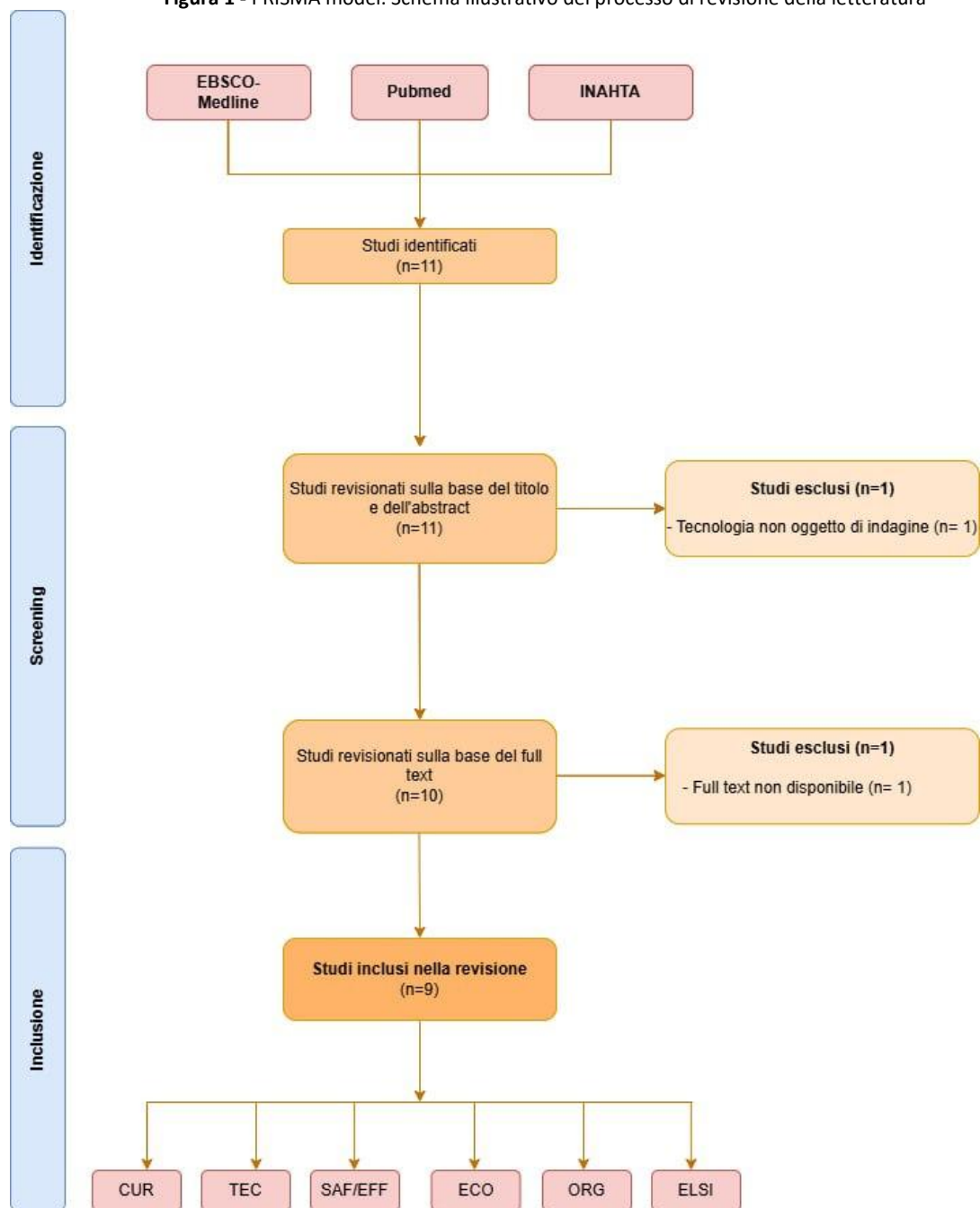
I risultati di questa revisione della letteratura, sulla base della loro coerenza con gli argomenti e le questioni definite dal *Core Model*® 3.0 di EuNetHTA, sono stati discussi e suddivisi nei domini più appropriati.

Risultati della revisione della letteratura

La strategia di ricerca ha identificato in data 18 novembre 2023 un totale di 11 *records*. La ricerca manuale ha indentificato un totale di 15 articoli, definendo un totale di 26 *records* per le due fasi di screening. In base ai criteri di esclusione sopra definiti, sono stati esclusi dalla prima valutazione un totale di 1 *record* per la seguente motivazione: tecnologia non oggetto di indagine (1). In conclusione, sono stati inclusi nella revisione un totale di 9 studi, suddivisi nei domini CUR (6), TEC (0), SAF/EFF (4), ECO (0), ORG (2), ELSI (0); alcuni studi sono stati inclusi in più di un dominio.



Figura 1 - PRISMA model. Schema illustrativo del processo di revisione della letteratura*



*La revisione di letteratura è stata integrata attraverso una ricerca manuale per rispondere ad alcuni *topic* del *Core Model*.



Dominio

Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia



Topic & Issue del dominio

Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia (CUR)

Tabella 3 - Topic & Issues Problema clinico e gestione corrente della tecnologia (CUR)

Topic	Issue	Assessment element ID
Popolazione Target	Qual è la popolazione target di questa valutazione?	A0007
	Quante persone appartengono alla popolazione target?	A0023
Condizione Target	Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?	A0002
	Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?	A0003
	Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?	A0004
	Quali sono i sintomi e il peso della malattia o della condizione di salute per il paziente?	A0005
Gestione attuale della patologia	Quali sono le altre alternative tipiche o comuni alla tecnologia attuale?	A0018
	Come viene attualmente diagnosticata la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e	A0024
	Come viene gestita attualmente la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e	A0025
Utilizzo	Per quali condizioni di salute e popolazioni e per quali scopi viene utilizzata la tecnologia?	A0001



Popolazione target

L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) è una malattia genetica rara a trasmissione autosomica dominante che ha esordio in età adulta ed è causata da mutazioni del gene della transtiretina (TTR). Ad oggi risultano essere oltre 130 le mutazioni di significato patologico del gene TTR (1).

La prevalenza globale stimata dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina è di circa 38.000 individui, mentre l'incidenza della malattia risulta variabile in diverse parti del mondo, in cui è presente con mutazioni differenti: è considerata "endemica" nel nord del Portogallo e della Svezia (in cui la prevalenza più alta è segnalata nel Portogallo settentrionale e nella Svezia settentrionale con rispettivamente 1.631,2/milione e 1.040/milione di persone) (2, 3); tuttavia, foci endemiche sono presenti anche in Giappone, Brasile, nell'isola di Maiorca e di Cipro. Negli ultimi anni, inoltre, si sta riscontrando un numero sempre crescente di casi in molti altri Paesi, tra cui la Francia (7,52/milione), Germania (1,48/milione), la Bulgaria (5,68/milione) e la Turchia (0,32/milione) (3, 4). In Italia, la prevalenza dell'amiloidosi della transtiretina ereditaria è stata stabilita dal Registro italiano dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina ed i dati evidenziano come i valori di prevalenza siano estremamente eterogenei tra le varie regioni (3). Nel territorio italiano, la diffusione della malattia si presenta con un'incidenza di 4,33/milione di persone (Figura 1), con una maggiore prevalenza nel Sud Italia, pari a 17,2/milione di persone nel Lazio, 8,8/milione di persone in Sicilia (3, 5, 6). Ciononostante, anche nel nord Italia sono stati individuati pazienti affetti da questa rara condizione; in particolare, è stato registrato un dato di prevalenza pari a 9,5/milione di persone in Toscana (7). Considerando le diverse mutazioni, nel Nord Italia la mutazione V30M è presente in circa un quarto dei pazienti con distribuzione non endemica (6). È stata riscontrata un'elevata percentuale di mutazioni V30M anche nel Lazio, la cui distribuzione è stata ampiamente registrata nel sud della regione (Frosinone e Latina) e nella provincia di Roma (3) (Figura 3). Invece, nel Sud Italia la mutazione V30M è assente e si trovano solo tre varianti TTR con una distribuzione endemica, quali T49A, E89Q e F64L (Figura 2). Le tre coorti sono abbastanza omogenee, ma differiscono l'una dall'altra per età di insorgenza, fenotipo, gravità, difficoltà diagnostica e gestione (6).

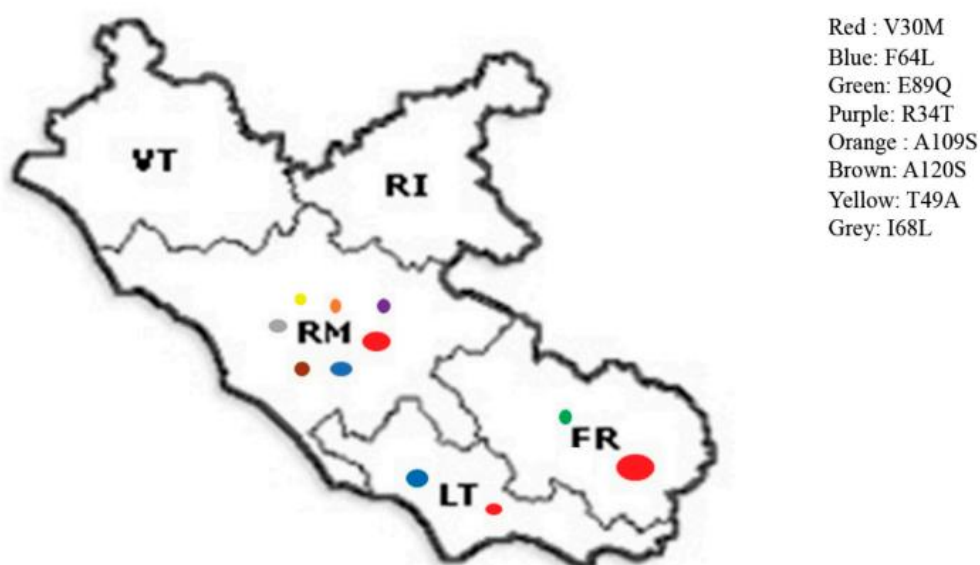
Generalmente, i pazienti provenienti da aree endemiche hanno una malattia ad esordio precoce (<50 anni), mentre nelle aree non endemiche, le persone sviluppano questa condizione più tardivamente (>50 anni) (6).



Figura 2 - Diffusione dei genotipi TTR in Italia



Figura 3 - Distribuzione delle mutazioni TTR nel Lazio

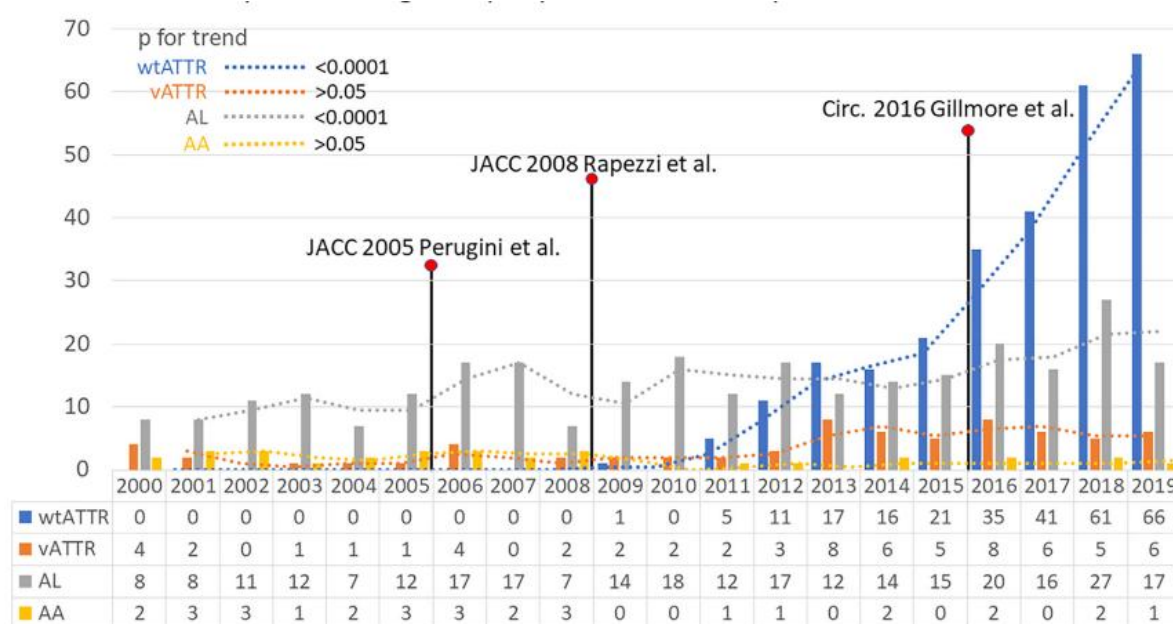


Lo studio condotto da Zampieri e colleghi nel 2021 mostra come sia significativamente aumentato il numero di diagnosi di amiloidosi in Toscana nel corso del ventennio 2000-2019 (da 14 nel 2000 a 90 nel 2019) (Figura 3). I



654 pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di amiloidosi nel periodo riportato sono stati tutti valutati presso l'ospedale universitario Careggi (Firenze, Italia). La maggior parte dei pazienti (77%) proveniva dall'area metropolitana di Firenze, il 19% proveniva da diverse città della regione Toscana ed il restante 4%, invece, da altre regioni italiane (8).

Figura 5 - Distribuzione del numero di diagnosi per Amiloidosi nel corso degli anni



Condizione target

L'amiloidosi ereditaria da transtiretina è una malattia autosomica dominante progressiva, irreversibile e spesso fatale che si manifesta soprattutto come neuropatia periferica sensoriale e assonale autonoma e/o cardiomiopatia infiltrativa, la cui causa deriva da mutazioni del gene della TTR situato nel 18° cromosoma. La transtiretina è una proteina presente nel siero e nel liquido cerebrospinale deputata al trasporto dell'ormone tiroideo tiroxina (T4) e della proteina legante il retinolo (vitamina A). Essa è un omotetramero di 55 kDa sintetizzato nel fegato, nel plesso coroidale e nell'epitelio pigmentato retinico e secreto nel circolo sanguigno, nel liquor e nell'occhio. Ogni monomero è un polipeptide di 127 residui amminoacidici disposti principalmente a β -foglietto. La presenza di mutazioni missenso alterano le sequenze amminoacidiche, con la conseguenza di una minore stabilità del tetramero e successiva dissociazione. I monomeri mal piegati si aggregano, generando fibrille cosiddette "amiloidi", le quali precipitano nei tessuti dando origine a depositi insolubili. In particolare, nei nervi periferici, le fibrille causano danni a livello assonale ed alle cellule di Schwann, con perdita degli assoni di piccole fibre (2). In questi nervi, l'amiloido si accumula intorno ai capillari endoneurali; man mano che la malattia progredisce, la densità di piccole e grandi fibre mieliniche si riduce ed i vasi sanguigni sono spesso invasi



e successivamente distrutti dall'amiloide stesso. Il risultato dannoso dei depositi amiloidi endoneurali nei gangli e nei nervi si verifica attraverso un effetto meccanico, portando a manifestazioni patologiche quali edema endoneurale, ischemia nervosa, stress ossidativo, infiammazione ed apoptosi.

Oltre ai nervi, possono essere coinvolti anche il cuore, il rene, il sistema gastro-intestinale e gli occhi, determinando una malattia multisistemica pericolosa per la vita con un'enorme variabilità sia in termini clinici che di decorso, con una sopravvivenza media di circa 10 anni (6).

Sono state riportate correlazioni genotipo-fenotipo TTR per un fenotipo clinico predominante; ad esempio, i portatori della mutazione pV142I manifestano preferenzialmente amiloidosi ereditaria da transtiretina con cardiomiopatia (ATTRv-CM), mentre i portatori della mutazione pV50M sviluppano amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia (ATTRv-PN). Tuttavia, in Italia, la forma responsabile della cardiomiopatia colpisce solo il 13,5% dei pazienti affetti da questa patologia ereditaria, come riportato da Russo M. (2020) (5). Lo studio condotto da quest'ultimo, infatti, si basava su una collaborazione tra vari centri interessati nella gestione della condizione oggetto del report, utilizzando il registro italiano sull'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina. La partecipazione al registro è stata proposta a tutti i pazienti e i portatori seguiti nei centri inclusi nello studio. Sono stati coinvolti 260 pazienti e 187 portatori asintomatici e sono state registrate 31 diverse mutazioni. V30M (pV50M) è stata riscontrata come la terza mutazione più frequente tra i portatori asintomatici, e la mutazione più comune, 60/260 (23%), nei pazienti. I soggetti con la mutazione neuropatica più frequente, V30M, hanno un'insorgenza tipicamente precoce (<50 anni) in aree endemiche, mentre l'insorgenza tardiva (>50 anni) è prevalente in aree non endemiche. Altre varianti, come T49A (pT69A) e E89Q (pE109Q), spesso si presentano con un'insorgenza precoce anche in aree non endemiche.

È possibile individuare tre fasi di polineuropatia amiloidotica familiare (FAP) definite della forma neuropatica dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina:

1. Nella prima, i pazienti hanno una polineuropatia sensoriale che porta a difficoltà nel camminare senza assistenza;
2. Nella seconda, si rende necessaria l'assistenza nella deambulazione;
3. Nell'ultima fase, i pazienti sono su sedia a rotelle o costretti a letto.

Tra la variante neuropatica e quella cardiologica, la seconda è maggiormente associata ad una sopravvivenza più breve. Vi è una notevole variabilità nell'espressione clinica anche all'interno della stessa famiglia; per questo motivo, il fenotipo clinico basato sulle mutazioni non è sempre prevedibile (2).

Poiché la proteina TTR è prodotta principalmente dal fegato, il trapianto di fegato è stato lo standard di cura negli anni passati, per rallentare o arrestare la progressione della malattia sostituendo il fegato che produce la proteina TTR mutante con uno che esprime solo TTR *wild-type*. Sono state sviluppate ulteriori terapie mediche, tra cui agenti stabilizzanti della TTR che preservano la struttura tetramerica, quali tafamidis meglumina, RNA terapeuticamente indirizzati che sopprimono l'espressione dell'RNA messaggero (mRNA) della TTR, come patisiran, inotersen e vutrisiran. In particolare, inotersen è un oligonucleotide antisense (ASO) inibitore della



produzione di TTR, approvato per il trattamento di pazienti adulti con ATTRv-PN. Rispetto all'inotersen, eplontersen è coniugato ad un ligando triantennario N-acetil galattosammina (GalNAc), modifica che ne facilita l'*uptake* mirato da parte degli epatociti. Questa particolare modifica strutturale aumenta la potenza della molecola di 20-30 volte, consentendo una somministrazione meno frequente e a posologia significativamente più bassa, riducendo significativamente l'esposizione sistemica al farmaco e i relativi effetti collaterali.

Gestione attuale della patologia

Data la natura multisistemica della patologia, esiste una significativa eterogeneità clinica che può ritardare la diagnosi. Quest'ultima si basa sulla storia familiare, sull'evidenza neurografica di una polineuropatia assonale prevalente, sull'identificazione dei depositi amiloidi nei tessuti e sul rilevamento della mutazione TTR. Le insidie diagnostiche includono un'attenzione inadeguata da parte dei neurologi ai sintomi autonomici, una diminuzione della velocità di conduzione del nervo ed un aumento del contenuto proteico nel liquido cerebrospinale (6). Questi elementi possono condurre a diagnosi errate, dove le più comuni, prima della diagnosi corretta di amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia, includono la poliradiculoneuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP), la polineuropatia assonale idiopatica, la stenosi del canale spinale lombare e, più raramente, neuropatia diabetica. Una maggiore consapevolezza di questa grave malattia e dei suoi sintomi, nonché una migliore conoscenza di semplici strumenti diagnostici, soprattutto neurologici, è essenziale per consentire una diagnosi precoce e un trattamento ottimale dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia (9-17). Il sospetto di amiloidosi ereditaria da transtiretina deve essere elevato nei pazienti con polineuropatia progressiva e invalidante, in particolare nei pazienti anziani. La malattia deve essere presa in considerazione anche nei pazienti con neuropatia e almeno un sintomo di allarme che suggerisce un coinvolgimento multisistemico (9, 18). I medici devono essere consapevoli della presentazione clinica e degli approcci diagnostici per i pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia (9, 11, 19-24). Inoltre, secondo le Linee Guida Canadesi (25) il coinvolgimento cardiaco è riconosciuto come una manifestazione clinica importante dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina e dell'amiloidosi AL e, oltre alla malattia neurologica, rappresenta l'altro sistema d'organo prevalentemente coinvolto nell'amiloidosi ereditaria da transtiretina. Alcuni genotipi di amiloidosi ereditaria da transtiretina sono associati a un fenotipo prevalentemente cardiaco.

Esistono solo due categorie principali di strumenti diagnostici per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia: Il sequenziamento del gene TTR alla ricerca di varianti amiloidogeniche del gene TTR e gli strumenti per l'individuazione dei depositi amiloidi, tra cui la classica biopsia e, più recentemente, la scintigrafia ossea con acido difosfono-1,2-propanodicarbossilico (DPD), idrossimetilene difosfonato (HMDP) o pirofosfato (PYP).



Il gene TTR, localizzato nel cromosoma 18, è di piccole dimensioni (4 esoni) e può essere interessato da più di 130 mutazioni, la maggior parte delle quali sono patogene e amiloidogeniche, associate a fenotipi diversi, tra cui la neuropatia predominante, la cardiomiopatia e, più raramente, l'oculopatia e la cerebromeningite (19). Una variante TTR da sola non può confermare una diagnosi di amiloidosi ereditaria da transtiretina a causa della penetranza incompleta nei portatori; tuttavia, il sequenziamento del DNA del gene TTR può essere un approccio utile nei pazienti con neuropatia idiopatica per supportare o escludere una diagnosi di amiloidosi ereditaria da transtiretina e per un test di consulenza genetica predittiva in persone sane, ma potenzialmente a rischio con una storia familiare di amiloidosi ereditaria da transtiretina. Per confermare la deposizione di amiloide nei tessuti corporei, è stata storicamente necessaria la biopsia a causa della penetranza incompleta delle mutazioni. La biopsia del nervo può rilevare la disfunzione delle grandi fibre valutando la perdita di assoni e la demielinizzazione e può portare a una diagnosi specifica di amiloidosi con fibrille che mostrano una caratteristica birifrangenza. Tuttavia, il test è meno comunemente eseguito nella pratica clinica, in quanto è invasivo, ha potenziali sequele indesiderate, come l'infezione, è per lo più limitato al nervo surale e non può essere utilizzato per studi seriali per seguire il decorso della neuropatia. Inoltre, esiste una letteratura significativa sui falsi negativi delle biopsie nervose, data la natura disomogenea della deposizione di amiloide (26-29). L'impiego del radiotracciante miocardico nella scintigrafia ossea con ^{99m}Tecnecio (Tc) marcato con 3,3-DPD, ^{99m}Tc marcato con PYP, o HMDP marcato con ^{99m}Tc potrebbe essere utile nei pazienti con neuropatia periferica, mutazione amiloidogenica della TTR, e cardiopatia ipertrofica che presentano risultati biopsici negativi, e potrebbe ovviare alla necessità di una biopsia (23). Con l'avvento di un numero sempre maggiore di opzioni di trattamento modificanti la malattia, è diventato essenziale seguire i pazienti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia in modo longitudinale e quantificare oggettivamente la progressione della malattia, al fine di orientare le scelte terapeutiche. La neuropatia periferica deve essere caratterizzata al momento della diagnosi e ogni 6-12 mesi, a seconda del genotipo e fenotipo della malattia, così come a seconda dell'evoluzione. Devono essere valutate sia le componenti somatiche che quelle autonome. Lo screening delle disfunzioni sensoriali positive (compreso il dolore) e negative, la qualità della vita e le limitazioni dell'attività a ogni visita può essere effettuato con l'anamnesi o attraverso questionari di esito riferiti dal paziente, alcuni dei quali già convalidati nella popolazione di pazienti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina. È fondamentale un esame neurologico completo che documenti le disfunzioni motorie, sensoriali e riflesse. Anche le manifestazioni non neurologiche della malattia devono essere valutate regolarmente. Una valutazione cardiaca di base, comprendente ECG/Holter, NTproBNP, troponina, ecocardiogramma (+/- RMN cardiaca) e un consulto cardiologico, sono raccomandate e devono guidare il successivo follow-up di routine (30-31).

L'approccio al paziente deve essere multidisciplinare, avvalendosi dell'intervento di più specialisti in base alla presentazione clinica e al danno d'organo prevalente, e si basa su due cardini: la terapia di supporto del paziente neuropatico e/o cardiopatico e la terapia specifica della amiloidosi ereditaria da transtiretina volta ad arrestare la deposizione di amiloide nei tessuti bersaglio. Le strategie terapeutiche consolidate includono la soppressione



della concentrazione di transtiretina circolante con farmaci *gene-silencing* come inotersen, patisiran e vutrisiran e la stabilizzazione del tetramero con tafamidis, che ostacola la dissociazione e il *misfolding* della transtiretina. In particolare, quest'ultimo viene impiegato esclusivamente per il trattamento di pazienti nello stadio FAP 1 della malattia (32).

Inoltre, dal 1990 fino a tempi recenti, alcuni pazienti hanno beneficiato del trapianto di fegato che, rimuovendo la proteina mutata dal circolo e sostituendola con quella normale, si è dimostrato efficace nell'arrestare la neuropatia periferica prolungando significativamente la sopravvivenza. Tuttavia, tale procedura non è più considerata un trattamento di prima linea per la condizione oggetto di studio, soprattutto in Italia, a causa di alcune limitazioni come la progressione del danno cardiaco anche dopo il trapianto (33), la disponibilità degli organi, i costi elevati, il bisogno di farmaci immunosoppressivi a vita, la morbidità chirurgica e il fatto che di solito non previene completamente la deposizione di amiloide. Inotersen riduce l'espressione della TTR utilizzando agenti che "silenziano" o bloccano la sintesi della proteina. Il trattamento con inotersen migliora significativamente i sintomi neurologici, causando in alcuni casi una grave trombocitopenia e una glomerulonefrite, eventi avversi potenzialmente letali. In Italia, il farmaco è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia allo stadio 1 o 2 (34). I farmaci a base di RNA interferenti di piccole dimensioni (siRNA), come patisiran, sfruttando il processo di RNA *interference* che ha permesso di sopprimere fino ad oltre l'80% la produzione epatica di ATTR normale e mutata, ha mostrato la capacità di indurre un significativo miglioramento della polineuropatia periferica e autonoma nei pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina con neuropatia di grado I e II. Sia il patisiran che l'inotersen, riducendo drasticamente i livelli sierici di TTR, che è un trasportatore di vitamina A, richiedono una somministrazione supplementare di vitamina A durante il trattamento (35-36). Nella categoria dei siRNA rientra anche vutrisiran che agisce specificamente sull'mRNA della TTR variante e *wild-type*, formando un legame covalente con un ligando contenente tre residui della GalNAc allo scopo di consentirne la distribuzione agli epatociti. Attraverso un processo naturale, che prende il nome di interferenza dell'RNA (RNAi), vutrisiran provoca la degradazione catalitica dell'mRNA di TTR nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della proteina TTR variante e *wild-type* (37).

Un approccio alternativo per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina consiste nello stabilizzare il complesso tetrameric della proteina TTR. Questo meccanismo impedisce la dissociazione del tetramero in monomeri e oligomeri amiloidogenici, responsabili della formazione di fibrille patologiche. L'efficacia di questa strategia è stata dimostrata in un piccolo studio condotto su pazienti affetti da ATTR-PN. Un esempio di farmaco che sfrutta questo approccio è il tafamidis, un agente biodisponibile per via orale. Il tafamidis si lega con elevata affinità e selettività ai siti di legame della tiroxina sulla TTR, sia nella forma *wild-type* che in quella variante, bloccandone la dissociazione e contribuendo alla stabilizzazione del complesso tetrameric (32, 38).

Utilizzo



Eplontersen è un farmaco sviluppato per i pazienti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia. La TTR è una proteina prodotta prevalentemente nel fegato. Esiste come omotetramero, che funziona come trasportatore di tiroxina (T4) e proteina legante il retinolo (vitamina A). Ha una struttura secondaria a foglietti β che è alla base della sua propensione a formare fibrille amiloidi. Nell'amiloidosi ereditaria da transtiretina, la struttura tetrametica distinta della TTR si dissocia in oligomeri o monomeri mal ripiegati, che si aggregano e si accumulano negli organi, in particolare nel cuore e nei nervi, formando fibrille amiloidi (39). In uno studio di fase 1, randomizzato e controllato con placebo, condotto su 45 volontari sani che hanno ricevuto una dose singola di eplontersen (120 mg) o dosi multiple di 45 mg, 60 mg o 90 mg di eplontersen o placebo, eplontersen ha determinato un abbattimento massimo della TTR dell'86%, mentre dosi multiple hanno determinato un abbattimento massimo della TTR rispettivamente dell'86%, 91% e 94% (40).

Il progressivo declino delle funzioni neurologiche, variabilmente associato a sintomi cardiologici e disautonomici invalidanti, influisce negativamente sulla qualità di vita del paziente e richiede un crescente coinvolgimento dei familiari nella sua vita quotidiana (41). Nonostante l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) di diversi farmaci per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina come tafamidis, inotersen, patisiran, e vutrisiran, rimane ancora la necessità di ulteriori opzioni terapeutiche che presentino un profilo di efficacia e sicurezza favorevole e facilità di somministrazione. Eplontersen riduce significativamente la concentrazione sierica di transtiretina, arresta la progressione del danno neurologico e migliora la qualità della vita dei pazienti che convivono con questa patologia (42).



Bibliografia

1. Adams, D., Koike, H., Slama, M., & Coelho, T. (2019). Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nature reviews. Neurology*, 15(7), 387–404. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4>
2. Russo, M., Gentile, L., Di Stefano, V., Di Bella, G., Minutoli, F., Toscano, A., Brighina, F., Vita, G., & Mazzeo, A. (2021). Use of Drugs for ATTRv-PN Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area. *Brain sciences*, 11(5), 545. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050545>
3. Luigetti, M., Guglielmino, V., Antonini, G., Casali, C., Ceccanti, M., Chiappini, M. G., De Giglio, L., Di Lazzaro, V., Di Muzio, A., Goglia, M., Inghilleri, M., Leonardi, L., Massa, R., Pennisi, E. M., Petrucci, A., Proietti, E., Rispoli, M., Sabatelli, M., & Di Girolamo, M. (2021). ATTRv-PN in Lazio-Italy: A High-Prevalence Region in a Non-Endemic Country. *Genes*, 12(6), 829. <https://doi.org/10.3390/genes12060829>
4. Schmidt, H. H., Waddington-Cruz, M., Botteman, M. F., Carter, J. A., Chopra, A. S., Hopps, M., Stewart, M., Fallet, S., & Amass, L. (2018). Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*, 57(5), 829–837. <https://doi.org/10.1002/mus.26034>
5. Russo, M., Obici, L., Bartolomei, I., Cappelli, F., Luigetti, M., Fenu, S., Cavallaro, T., Chiappini, M. G., Gemelli, C., Pradotto, L. G., Manganelli, F., Leonardi, L., My, F., Sampaolo, S., Briani, C., Gentile, L., Stancanelli, C., Di Buduo, E., Pacciolla, P., Salvi, F., ... Vita, G. (2020). ATTRv-PN amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 27(4), 259–265. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1794807>
6. Mazzeo, A., Russo, M., Di Bella, G., Minutoli, F., Stancanelli, C., Gentile, L., Baldari, S., Carerj, S., Toscano, A., & Vita, G. (2015). Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *Journal of neuromuscular diseases*, 2(s2), S39–S48. <https://doi.org/10.3233/JND-150091>
7. Cappelli, F., Del Franco, A., Vergaro, G., Mazzoni, C., Argirò, A., Pieroni, M., Giacomini, E., Poli, S., Allinovi, M., Olivetto, I., Pieroni, F., Scaletti, C., Emdin, M., & Perfetto, F. (2023). Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *International journal of cardiology*, 382, 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.063>
8. Zampieri, M., Nardi, G., Del Monaco, G., Allinovi, M., Gabriele, M., Zocchi, C., Casagrande, S., Fumagalli, C., Di Mario, C., Olivetto, I., Perfetto, F., & Cappelli, F. (2021). Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *International journal of cardiology*, 335, 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.023>
9. Adams, D., Ando, Y., Beirão, J. M., Coelho, T., Gertz, M. A., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., Lousada, I., Suhr, O. B., & Merlini, G. (2021). Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of neurology*, 268(6), 2109–2122. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
10. Adams, D., Lozeron, P., & Lacroix, C. (2012). Amyloid neuropathies. *Current opinion in neurology*, 25(5), 564–572. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328357bdf6>
11. Cortese, A., Vegezzi, E., Lozza, A., Alfonsi, E., Montini, A., Moglia, A., Merlini, G., & Obici, L. (2017). Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(5), 457–458. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315262>



12. Lozeron, P., Mariani, L. L., Dodet, P., Beaudonnet, G., Théaudin, M., Adam, C., Arnulf, B., & Adams, D. (2018). Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 91(2), e143–e152. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005777>
13. Théaudin, M., Lozeron, P., Algalarrondo, V., Lacroix, C., Cauquil, C., Labeyrie, C., Slama, M. S., Adam, C., Guiochon-Mantel, A., Adams, D., & French FAP Network (CORNAMEL) Study Group (2019). Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *European journal of neurology*, 26(3), 497–e36. <https://doi.org/10.1111/ene.13845>
14. Goyal, N. A., & Mozaffar, T. (2015). Tongue atrophy and fasciculations in transthyretin familial amyloid neuropathy: An ALS mimicker. *Neurology. Genetics*, 1(2), e18. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000018>
15. Koike, H., Hashimoto, R., Tomita, M., Kawagashira, Y., Iijima, M., Tanaka, F., & Sobue, G. (2011). Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 18(2), 53–62. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.565524>
16. Mathis, S., Magy, L., Diallo, L., Boukhris, S., & Vallat, J. M. (2012). Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & nerve*, 45(1), 26–31. <https://doi.org/10.1002/mus.22229>
17. Lozeron, P., Lacroix, C., Theaudin, M., Richer, A., Gugenheim, M., Adams, D., & Misrahi, M. (2013). An amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome revealing an amyloid polyneuropathy associated with a novel transthyretin mutation. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 20(3), 188–192. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.818535>
18. Conceição, I., González-Duarte, A., Obici, L., Schmidt, H. H., Simoneau, D., Ong, M. L., & Amass, L. (2016). "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 21(1), 5–9. <https://doi.org/10.1111/jns.12153>
19. Rowczenio, D. M., Noor, I., Gillmore, J. D., Lachmann, H. J., Whelan, C., Hawkins, P. N., Obici, L., Westermarck, P., Grateau, G., & Wechalekar, A. D. (2014). Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Human mutation*, 35(9), E2403–E2412. <https://doi.org/10.1002/humu.22619>
20. Adams D. (2013). Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 6(2), 129–139. <https://doi.org/10.1177/1756285612470192>
21. Carvalho, A., Rocha, A., & Lobato, L. (2015). Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 21(3), 282–292. <https://doi.org/10.1002/lt.24058>
22. Fine, N. M., Arruda-Olson, A. M., Dispenzieri, A., Zeldenrust, S. R., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Swiecicki, P. L., Scott, C. G., & Grogan, M. (2014). Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *The American journal of cardiology*, 113(10), 1723–1727. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.030>
23. Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., Merlini, G., Damy, T., Dispenzieri, A., Wechalekar, A. D., Berk, J. L., Quarta, C. C., Grogan, M., Lachmann, H. J., Bokhari, S., Castano, A., Dorbala, S., Johnson, G. B., Glaudemans, A. W., Rezak, T., Fontana, M., Palladini, G., Milani, P., ... Hawkins, P. N. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133(24), 2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
24. Rapezzi, C., Quarta, C. C., Guidalotti, P. L., Pettinato, C., Fanti, S., Leone, O., Ferlini, A., Longhi, S., Lorenzini, M., Reggiani, L. B., Gagliardi, C., Gallo, P., Villani, C., & Salvi, F. (2011). Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis



- and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 4(6), 659–670. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.016>
25. Alcantara, M., Mezei, M. M., Baker, S. K., Breiner, A., Dhawan, P., Fiander, A., Fine, N. M., Hahn, C., Katzberg, H. D., Khayambashi, S., Massie, R., Matte, G., Putko, B., Siddiqi, Z., Delgado, D., & Bril, V. (2022). Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 49(1), 7–18. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.34>
26. Planté-Bordeneuve, V., Ferreira, A., Lalu, T., Zaros, C., Lacroix, C., Adams, D., & Said, G. (2007). Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*, 69(7), 693–698. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267338.45673.f4>
27. Kollmer, J., Sahm, F., Hegenbart, U., Purrucker, J. C., Kimmich, C., Schönland, S. O., Hund, E., Heiland, S., Hayes, J. M., Kristen, A. V., Röcken, C., Pham, M., Bendszus, M., & Weiler, M. (2017). Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology*, 89(5), 475–484. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004178>
28. Coimbra, A., & Andrade, C. (1971). Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. II. Nerve fibre changes. *Brain : a journal of neurology*, 94(2), 207–212. <https://doi.org/10.1093/brain/94.2.207>
29. Simmons, Z., Blaivas, M., Aguilera, A. J., Feldman, E. L., Bromberg, M. B., & Towfighi, J. (1993). Low diagnostic yield of sural nerve biopsy in patients with peripheral neuropathy and primary amyloidosis. *Journal of the neurological sciences*, 120(1), 60–63. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90025-t](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90025-t)
30. Vinik, E. J., Vinik, A. I., Paulson, J. F., Merkies, I. S., Packman, J., Grogan, D. R., & Coelho, T. (2014). Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 19(2), 104–114. <https://doi.org/10.1111/jns.12059>
31. Pruppers, M. H., Merkies, I. S., Faber, C. G., Da Silva, A. M., Costa, V., & Coelho, T. (2015). The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS(®)). *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 20(3), 319–327. <https://doi.org/10.1111/jns.12120>
32. AIFA (2013). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Vyndaqel (tafamidis). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000047395>
33. Ericzon, B. G., Wilczek, H. E., Larsson, M., Wijayatunga, P., Stangou, A., Pena, J. R., Furtado, E., Barroso, E., Daniel, J., Samuel, D., Adam, R., Karam, V., Poterucha, J., Lewis, D., Ferraz-Neto, B. H., Cruz, M. W., Munar-Ques, M., Fabregat, J., Ikeda, S., Ando, Y., ... Suhr, O. (2015). Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative?. *Transplantation*, 99(9), 1847–1854. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000574>
34. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., 3rd, Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., Vita, G., ... Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
35. AIFA (2020). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Onpattro (patisiran). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000056865>



36. AIFA (2019). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tegsedi (inotersen). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000056762>
37. AIFA (2022). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Amvuttra (vutrisiran). Agenzia Italiana del Farmaco. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004843_050291_RCP.pdf&sys=m0b1l3
38. Lamb, Y. N., & Deeks, E. D. (2019). Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs*, 79(8), 863–874. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01129-6>
39. Maurer M. S. (2022). Overview of Current and Emerging Therapies for Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 185 Suppl 1, S23–S34. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.014>
40. Ioannou, A., Fontana, M., & Gillmore, J. D. (2023). RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 37(2), 127–142. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00577-7>
41. Magliano, L., Obici, L., Sforzini, C., Mazzeo, A., Russo, M., Cappelli, F., Fenu, S., Luigetti, M., Tagliapietra, M., Gemelli, C., Leonardi, L., Tozza, S., Pradotto, L. G., Citarelli, G., Mauro, A., Manganelli, F., Antonini, G., Grandis, M., Fabrizi, G. M., Sabatelli, M., ... ATTRv-PN Collaborators (2021). Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv-PN) and their relatives in Italy. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01812-6>
42. Coelho, T., Marques, W., Jr, Dasgupta, N. R., Chao, C. C., Parman, Y., França, M. C., Jr, Guo, Y. C., Wixner, J., Ro, L. S., Calandra, C. R., Kowacs, P. A., Berk, J. L., Obici, L., Barroso, F. A., Weiler, M., Conceição, I., Jung, S. W., Buchele, G., Brambatti, M., Chen, J., ... NEURO-TTRansform Investigators (2023). Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*, 330(15), 1448–1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>



Dominio

Descrizione delle

caratteristiche tecniche della

tecnologia



Topic & Issue del dominio

Descrizione delle caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

Tabella 4 - Topic & Issues Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

Topic	Issue	Assessment element ID
Caratteristiche della tecnologia	Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?	B0001
	Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?	B0002
	Descrizione tempi di sviluppo	B0003
	Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?	B0004
Stato Regolatorio	Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?	A0020
	Qual è lo stato di rimborso della tecnologia?	A0021
Altro	Chi produce la tecnologia?	A0022



Introduzione generale

L'ATTRv è una malattia rara autosomica dominante dell'adulto causata da mutazioni nel gene TTR, di cui sono state descritte oltre 130 varianti patogene, che codifica per la proteina transtiretina. La TTR è una proteina plasmatica tetramerica la cui funzione principale è quella di trasportare la tiroxina e la vitamina A nel flusso sanguigno. La maggior parte di essa (90%) è secreta dal fegato, mentre la parte restante è secreta dalla retina e dal plesso corioideo (1).

L'ATTRv è un disturbo che insorge nell'adulto con penetranza incompleta ed età di insorgenza variabile tra i 30 e gli 80 anni, a seconda della mutazione e del *background* genetico del paziente. Le mutazioni del gene TTR provocano la comparsa di una proteina TTR anomala, con la tendenza a dissociarsi in monomeri. Questi monomeri si accumulano nei tessuti bersaglio, compresi i nervi periferici e il miocardio, provocando la malattia. In particolare, nel fenotipo polineuropatico (ATTRv-PN), la sintomatologia inizia spesso con un danno alle piccole fibre nervose; i pazienti, infatti, presentano inizialmente un peggioramento progressivo della sensibilità protopatica, dipendente dalla lunghezza della fibra stessa. Di solito viene colpito anche il sistema nervoso autonomo, provocando nei pazienti una combinazione di sintomi quali: disfunzione erettile, disturbi gastrointestinali, ipotensione ortostatica ed insufficienza sfinterica. L'esito della malattia non è favorevole; comporta, infatti, perdita di peso, disfunzione cardiaca, perdita della deambulazione e morte entro 5-10 anni dall'esordio della patologia (1).

Il trapianto di fegato è stato il primo trattamento ad essere introdotto con l'obiettivo di rimuovere il principale organo secernente TTR, cioè il fegato, e sostituirlo con un fegato non mutato. Nonostante la morbidità e la mortalità peri-operatoria e post-operatoria e l'immunosoppressione a vita, si è dimostrato un trattamento efficace (2). In seguito, è stato sviluppato tafamidis (GU 10 dicembre 2014, (3)), una molecola analoga alla tiroxina somministrata per via orale che stabilizza la proteina TTR circolante nella sua forma tetramerica. Tuttavia, alcune considerazioni relative alla patologia hanno portato allo sviluppo di un trattamento in grado di "silenziare" il gene TTR, un siRNA che ha come bersaglio l'mRNA di TTR. Patisiran (GU 30 gennaio 2020, (4)) è un siRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche che colpisce specificamente il fegato e inattiva l'mRNA di TTR negli epatociti, viene somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane ed ha una tolleranza generalmente buona, a condizione che vengano somministrati farmaci antiallergici prima di ogni iniezione e vitamina A per tutta la durata del trattamento (1). Gli oligonucleotidi antisense, ASO, come l'inotersen (GU 27 maggio 2020 (5)), hanno invece come bersaglio specifico l'mRNA di TTR negli epatociti. Inotersen viene somministrato per via sottocutanea ogni settimana. Nonostante si sia dimostrato un trattamento efficace, può provocare trombocitopenia (6). A partire da tali considerazioni, lo scopo dei trattamenti di silenziamento dell'ATTRv-PN è stato quello di migliorare il *targeting* epatico e la formulazione del trattamento. Infatti, i vettori di prima generazione, come quelli utilizzati con il patisiran, consistono in nanoparticelle lipidiche che hanno come bersaglio il fegato. Recenti progressi nel campo della biochimica hanno permesso di progettare vettori di



seconda generazione che combinano la molecola di silenziamento con una molecola di GalNAc, consentendo un *targeting* epatico ultra-specifico (7). Un esempio di queste nuove terapie è rappresentato dal farmaco vutrisiran (GU 18 agosto 2023, (8)).

Caratteristiche della tecnologia

La somministrazione della dose di 45 mg, attraverso un'iniezione sottocutanea, è prevista una volta al mese e può essere eseguita dal paziente o dal *caregiver* nell'addome o nella parte superiore della coscia; qualora l'iniezione venisse effettuata da un operatore sanitario o da un assistente è possibile eseguirla nella parte posteriore del braccio. Si presenta come una soluzione sterile, priva di conservanti, limpida, da incolore a gialla, fornita in un autoiniettore monodose pre-riempito e pronto per erogare 0,8 ml di soluzione contenente 45 mg di eplontersen, da conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (36°F e 46°F) nella confezione originale ed al riparo dalla luce.

Se necessario, può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C) nella confezione originale per un massimo di 6 settimane. Il titolare del farmaco è l'Azienda AstraZeneca.

Utilizzo

Eplontersen (WAINZUA®) è indicato per il trattamento dell'ATTRv in pazienti adulti con polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2 (10). La dose raccomandata è di 45 mg da somministrare per iniezione sottocutanea una volta al mese.

Quando si inizia il trattamento, vi è la necessità di istruire i pazienti e/o gli eventuali *caregiver* sulla sua corretta preparazione e somministrazione. In particolare, è necessario togliere l'autoiniettore monodose dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione e lasciarlo riscaldare esclusivamente a temperatura ambiente. L'autoiniettore va ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle e di scolorimento. La soluzione, infatti, deve apparire da incolore a gialla e non deve essere utilizzata se, prima della somministrazione, si osservano intorbidimento, particolato o scolorimento. L'iniezione sottocutanea può essere eseguita nell'addome o nella parte superiore della coscia. Se viene effettuata da un operatore sanitario o da un assistente, è possibile utilizzare anche la parte posteriore del braccio. In caso di dose dimenticata, eplontersen va somministrato il prima possibile. In seguito, viene ripresa la somministrazione a intervalli mensili a partire dalla data dell'ultima dose somministrata. Il trattamento con eplontersen determina una diminuzione dei livelli sierici di vitamina A. Pertanto, ai pazienti che lo assumono si consiglia un'integrazione della dose giornaliera di vitamina A raccomandata. Qualora i pazienti dovessero sviluppare sintomi oculari riconducibili ad una carenza di vitamina A (per esempio, cecità notturna, secchezza oculare) devono essere indirizzati a un oftalmologo.

Non ci sono dati disponibili relativi al rischio associato all'uso di eplontersen in donne in gravidanza né in allattamento.



L'utilizzo di eplontersen in pazienti di età ≥ 65 anni non richiede alcun aggiustamento della dose. Similmente, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 30 a < 90 mL/min/1,73 m²) né nei pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina totale $\leq 1 \times$ ULN e AST $> 1 \times$ ULN, o bilirubina totale $> 1,0-1,5 \times$ ULN e qualsiasi AST).

Il trattamento non è stato, però, studiato in pazienti con grave insufficienza renale o malattia renale in fase terminale né con compromissione epatica moderata o grave (11).

Farmacodinamica

Eplontersen è un oligonucleotide antisense coniugato con un ligando contenente tre residui di GalNAc che inibisce la produzione della proteina TTR umana. Tale proteina può essere soggetta a *misfolding* e formare aggregati di amiloide in organi come i nervi, con conseguente polineuropatia, ed il cuore, con conseguente cardiomiopatia. Lo scorretto ripiegamento della proteina TTR può essere dovuto a processi legati all'età, come nel caso dell'ATTR *wild-type*, che si manifesta tipicamente come una cardiomiopatia restrittiva; oppure a variazioni del gene TTR, con conseguente ATTR ereditaria, che può manifestarsi come polineuropatia, cardiomiopatia o un fenotipo misto di entrambi.

Eplontersen, essendo un oligonucleotide antisense, si lega all'mRNA di TTR e ne provoca la degradazione. In tal modo viene inibita la produzione di TTR, sia *wild-type* che variante, e la conseguente deposizione di amiloide. Eplontersen è coniugato a un ligando contenente tre residui di GalNAc che indirizzano il farmaco agli epatociti, la fonte primaria di TTR nell'organismo. Nei pazienti con ATTRv-PN che hanno ricevuto eplontersen una volta ogni 4 settimane, i livelli sierici di TTR sono diminuiti rispetto al valore basale già dalla prima valutazione effettuata alla 5^a settimana. Alle settimane 35 e 65, le riduzioni medie delle concentrazioni sieriche di TTR erano rispettivamente dell'81% e dell'82% rispetto al basale. Questi valori, inoltre, erano simili tra i sottogruppi, compresi quelli basati sulla variante genetica V30M, sul peso corporeo, sul sesso, sull'età e sulla razza. Alla 37^a settimana, è stata rilevata anche una riduzione del livello sierico medio della vitamina A del 71% rispetto al basale. Non è stato osservato, invece, alcun prolungamento dell'intervallo QTc clinicamente significativo dopo la somministrazione di una dose di eplontersen pari a 2,7 volte la dose raccomandata (11).

Farmacocinetica

Le proprietà farmacocinetiche (PK) di eplontersen sono state valutate a seguito della somministrazione sottocutanea di dosi singole e multiple (una volta ogni 4 settimane) in soggetti sani e dosi multiple (una volta ogni 4 settimane) in pazienti con ATTRv-PN. La concentrazione massima allo stato stazionario (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) hanno mostrato un aumento leggermente maggiore di quello proporzionale alla dose a seguito di dosi singole sottocutanee comprese tra 45 e 120 mg (cioè da 1 a 2,7 volte la dose raccomandata) in volontari sani. Le stime della popolazione (media $\pm$ SD) di C_{max} e AUC sono state rispettivamente di 283 ± 152



ng/mL e 2190 ± 689 ng/mL, dopo la somministrazione mensile di 45 mg in pazienti con ATTRv-PN. Non è stato osservato alcun accumulo di eplontersen a seguito di dosi ripetute una volta ogni 4 settimane.

Per quanto riguarda l'assorbimento, le concentrazioni plasmatiche di picco di eplontersen vengono raggiunte $\approx$ 2 ore dopo una dose SC. Il farmaco si distribuisce principalmente nel fegato e nella corteccia renale; in vitro, è legato per $> 98\%$ alle proteine plasmatiche umane ed ha un volume di distribuzione centrale e periferico apparente rispettivamente di 12 e 11.100 L. Eplontersen viene metabolizzato in brevi frammenti oligonucleotidici di varie dimensioni dalle endo- ed esonucleasi all'interno del fegato. L'eliminazione di eplontersen attraverso le urine riguarda meno dell'1% della dose somministrata, la quale viene escreta come farmaco immodificato nelle prime 24 ore. L'emivita di eliminazione terminale è di ≈ 3 settimane.

Durante le analisi di farmacocinetica e farmacodinamica di eplontersen non sono emerse differenze clinicamente significative nella popolazione in base a età, peso corporeo, sesso, razza, stato della variante Val30Met, insufficienza renale lieve e moderata (eGFR da ≥ 30 a < 90 mL/min) o insufficienza epatica lieve (bilirubina totale $\leq 1 \times$ ULN e AST $> 1 \times$ ULN, o bilirubina totale $> 1,0$ a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi AST). Eplontersen non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale grave, malattia renale allo stadio terminale, o in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, o in pazienti con precedente trapianto di fegato.

Non sono stati condotti studi clinici di interazione farmaco-farmaco con eplontersen. Studi in vitro dimostrano che eplontersen non è un substrato o un inibitore dei trasportatori, non interagisce con farmaci altamente legati alle proteine plasmatiche e non è un inibitore o induttore degli enzimi del citocromo P450 (CYP). Le terapie con oligonucleotidi, incluso l'eplontersen, non sono tipicamente substrati degli enzimi CYP; pertanto, si prevede che eplontersen non causi o non sia influenzato da interazioni farmaco-farmaco mediate da trasportatori di farmaci, legame proteico plasmatico o enzimi CYP (11-12).

Stato regolatorio della tecnologia

Nel 2021, è stato sottoscritto un accordo di collaborazione tra Ionis Pharmaceuticals e AstraZeneca per lo sviluppo e la commercializzazione di eplontersen a livello globale per il trattamento dell'ATTR. Ionis Pharmaceuticals continuerà a condurre gli studi clinici di fase 3, garantendo la produzione e la fornitura di eplontersen per i trials in corso e supervisionando la qualifica dei processi. AstraZeneca avrà la responsabilità della fornitura commerciale ed avrà una licenza esclusiva per lo sviluppo di eplontersen al di fuori degli Stati Uniti; ciononostante, le attività mediche e gli affari commerciali verranno condivisi tra le due società.

La FDA ha approvato l'utilizzo del farmaco eplontersen per il trattamento della polineuropatia da amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina negli adulti in data 21 dicembre 2023 (9).

Successivamente la Commissione Europea (*EC decision*) ha approvato, il 6 marzo 2025, il farmaco eplontersen, a seguito del parere positivo espresso dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).



Eplontersen, a seguito dell'approvazione da parte del CHMP in data 17 ottobre 2024, ha ottenuto la rimborsabilità per l'indicazione del trattamento della polineuropatia associata ad amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina nello stadio 1 o 2 negli adulti in Canada e nel Regno Unito, ed è in fase 3 per la ATTR-CM in diversi Paesi in tutto il mondo (10-12).

Comparatori

Inotersen

La formulazione di inotersen da 284 mg per uso sottocutaneo è utilizzata nel trattamento di adulti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia nello stadio 1 e 2 (GU Serie Generale n.135, 27 maggio 2020 (5)). Inotersen si usa per trattare i sintomi di polineuropatia associati alla malattia e la dose raccomandata deve essere somministrata una volta alla settimana (13).

Il principio attivo contenuto nel medicinale, inotersen, è un inibitore oligonucleotide antisense che si lega selettivamente all'mRNA di TTR in modo da prevenire la sintesi della proteina TTR nel fegato, riducendo così il rischio di deposito di amiloide nell'organismo.

In uno studio di fase 3 (NEURO-TTR), si evince che la somministrazione sottocutanea (SC) di inotersen mostra una significativa riduzione della progressione dei sintomi neurologici; difatti, la riduzione dei livelli plasmatici di TTR hanno raggiunto lo stato stazionario a 13 settimane dopo la somministrazione SC settimanale di inotersen 300 mg (equivalenti a 284 mg di acido libero). La riduzione percentuale media rispetto al basale dei livelli sierici di TTR durante le settimane 13-65 di trattamento è stata del 68-74% (riduzione mediana del 75%-79%). Inoltre, il trattamento con inotersen SC 300 mg una volta alla settimana per 15 mesi ha migliorato in maniera rilevante i sintomi della neuropatia e la qualità della vita rispetto al placebo in pazienti adulti con ATTRv-PN allo stadio 1 (ambulante) o stadio 2 (ambulante con assistenza). È stato osservato un arresto della progressione della malattia, come emerso dai punteggi mNIS+7 e Norfolk QOL-DN che sono rispettivamente del 36,5% e del 50% nei pazienti che hanno ricevuto inotersen ed erano evidenti alla valutazione intermedia della settimana 35. I principali risultati sulla sicurezza durante lo studio NEURO-TTR riguardano la manifestazione di trombocitopenia e disfunzione renale. Inotersen, infatti, è associato a riduzioni della conta piastrinica, che possono provocare trombocitopenia in qualsiasi momento durante il trattamento. Pertanto, la conta piastrinica deve essere monitorata ogni 2 settimane durante l'intero ciclo di terapia e nelle 8 settimane successive all'interruzione della stessa. Inoltre, è necessario usare particolare prudenza nei pazienti anziani, nei pazienti in terapia con medicinali antitrombotici, medicinali antiaggreganti piastrinici o medicinali potenzialmente in grado di abbassare la conta piastrinica (e in pazienti con storia pregressa di eventi di sanguinamento maggiore. Per quanto riguarda la funzionalità renale, sono stati segnalati casi di glomerulonefrite nei pazienti trattati con inotersen e peggioramenti della funzionalità renale in alcuni soggetti senza segni evidenti della stessa. L'UPCR e l'eGFR devono, quindi, essere monitorati ogni 3 mesi, o più frequentemente se necessario, in base alla storia clinica di



insufficienza renale cronica e/o amiloidosi renale. Dopo la sospensione del trattamento, il monitoraggio dell'UPCR e dell'eGFR deve continuare per 8 settimane. Nei pazienti con UPCR pari o superiore al doppio del limite superiore del valore normale, o con eGFR <60 mL/min, confermato da un esame ripetuto e senza una spiegazione alternativa, il monitoraggio deve essere effettuato ogni 4 settimane. In caso di riduzione dell'eGFR superiore al 30%, senza cause alternative evidenti, si consiglia di valutare la sospensione di inotersen in attesa di una nuova valutazione della causa. Se l'UPCR è pari o superiore a 2 g/g (226 mg/mmol) e il risultato è confermato da un esame ripetuto, è necessario sospendere inotersen e procedere con ulteriori indagini per escludere una glomerulonefrite acuta. In caso di conferma della glomerulonefrite acuta, inotersen dovrà essere interrotto definitivamente. Se la glomerulonefrite viene esclusa, il trattamento potrà essere ripreso, se clinicamente indicato, dopo un miglioramento della funzionalità renale. In caso di diagnosi confermata di glomerulonefrite, si dovrà prendere in considerazione l'avvio precoce di una terapia immunosoppressiva. È inoltre necessario prestare attenzione nell'uso di farmaci nefrotossici o di altri medicinali che potrebbero compromettere la funzionalità renale

(13).

Poco più della metà dei soggetti sottoposti alla somministrazione di inotersen (54%) ha avuto riduzioni della conta piastrinica al di sotto della norma (cioè < $140 \times 10^9/L$) vs il 13% dei pazienti trattati con placebo (14).

Patisiran

Patisiran in formulazione da 2 mg/mL è indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o 2 (GU Serie Generale n.24, 30 gennaio 2020, (4)). La dose raccomandata di patisiran è di 0,3 mg/kg di peso corporeo somministrato per infusione endovenosa (EV), una volta ogni 3 settimane, nell'arco di circa 80 minuti a una velocità di infusione iniziale di circa 1 mL/min per i primi 15 minuti, seguita da un aumento a circa 3 mL/min per la restante parte dell'infusione. La durata dell'infusione può essere estesa in caso di una IRR. Il dosaggio si basa sul peso corporeo effettivo; per i pazienti con peso ≥ 100 kg, la dose massima raccomandata è di 30 mg.

Patisiran è un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento formulato sotto forma di nanoparticelle lipidiche, così da consentire il rilascio della molecola a livello degli epatociti, la fonte primaria della proteina TTR presente in circolo. Esso si lega specificamente ad una sequenza geneticamente conservata nella regione 3' non tradotta dell'mRNA della proteina TTR mutante, determinandone la degradazione e successiva riduzione dei livelli sierici di TTR, nonché dei suoi depositi nei tessuti. Nei diversi studi pubblicati, patisiran ha ridotto le concentrazioni sieriche della transtiretina in pazienti con ATTRv-PN. Ad esempio, in uno studio di fase 3 (APOLLO), i livelli medi di proteina TTR nel siero erano ridotti di circa l'80% entro 10-14 giorni in seguito ad una singola infusione e dell'83 e 84% dopo 9 e 18 mesi di terapia con patisiran 0,3 mg/kg una volta ogni 3 settimane. Inoltre, la densità delle fibre nervose delle ghiandole sudoripare è aumentata significativamente, mentre il contenuto di amiloide nel derma è diminuito in modo notevole rispetto al basale al mese 24 nelle gambe dei



pazienti con ATTRv-PN grazie alla somministrazione di patisiran. Invece, la densità delle fibre nervose intraepidermiche è rimasta stabile durante il periodo di trattamento di 24 mesi. Lo studio APOLLO ha anche fornito informazioni riguardanti il miglioramento nella neuropatia associata al medicinale, nonché della qualità della vita rispetto al placebo negli adulti (di età compresa tra 24 e 83 anni) affetti da ATTRv-PN.

Le reazioni avverse verificatesi con maggiore frequenza riportate nei pazienti trattati con patisiran sono state edema periferico (29,7%) e reazioni correlate a infusione (18,9%) (15).

Tutti i pazienti trattati con patisiran devono ricevere una premedicazione prima della sua somministrazione per ridurre il rischio di reazioni correlate a infusione (IRR). Il giorno dell'infusione di patisiran, almeno 60 minuti prima dell'inizio della stessa, vengono somministrati i seguenti medicinali:

- Corticosteroide per via endovenosa (desametasone 10 mg o equivalente);
- Paracetamolo orale (500 mg);
- Bloccante H1 per via endovenosa (difenidramina 50 mg o equivalente);
- Bloccante H2 per via endovenosa (famotidina 50 mg o equivalente).

Le premedicazioni non disponibili o non tollerate per via endovenosa possono essere somministrate per via orale (16).

Vutrisiran

Vutrisiran è indicato per il trattamento dell'ATTRv in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2 (GU Serie Generale n.192, 18 agosto 2023, (8)). La formulazione da 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita contiene vutrisiran sodico equivalente a 25 mg di vutrisiran in 0,5 mL di soluzione, somministrata mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 3 mesi. Sulla base dell'ultimo aggiornamento dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), datato 6 febbraio 2025, è stata autorizzata la possibilità di somministrazione autonoma del medicinale da parte del paziente o del suo *caregiver*, senza la necessità di intervento da parte di un operatore sanitario (17). Vutrisiran è un siRNA a doppio filamento chimicamente modificato che ha come bersaglio da degradare l'mRNA TTR. La degradazione dell'mRNA TTR, sia mutato che *wild-type*, determina una riduzione della proteina TTR sierica e dei suoi depositi nei tessuti. Vutrisiran utilizza la chimica di stabilizzazione avanzata (ESC), infatti è legato covalentemente a un ligando con tre residui di GalNAc per consentire la captazione sottocutanea del siRNA agli epatociti mediante il legame del GalNAc al recettore dell'asialoglicoproteina espresso sulla superficie degli epatociti. In tal modo, vengono migliorate le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche del farmaco, consentendo una dose più bassa e una frequenza di somministrazione ridotta rispetto ai precedenti *TTR gene-silencers*. Gli studi pubblicati sull'uso di vutrisiran nel trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina in pazienti adulti affetti da polineuropatia hanno dimostrato che il trattamento con vutrisiran comportava un arresto della progressione della malattia, come osservato nel punteggio modificato della neuropatia +7 (mNIS+7) valutato sia al 9° che al 18° mese rispetto al placebo [variazione LSM dal basale - 2,24 vs + 14,76; differenza di trattamento LSM - 17,0 (95% CI - 21,78 a -



12,22); $p < 0,001$; variazione LSM dal basale - 0,46 vs + 28,1; differenza di trattamento LSM - 28,6 (95% CI - 34,0 a - 23,1); $p < 0,001$]. Inoltre, vi è stato anche un miglioramento significativo nel punteggio totale del questionario di Norfolk sulla qualità della vita-neuropatia diabetica (QoL-DN), ottenuto con vutrisiran al 9° e 18° mese, rispetto al placebo [variazione LSM dal basale - 3,3 vs + 12,9; differenza di trattamento LSM - 16,2 (95% CI - 21,7 to - 10,8); $p < 0,001$; variazione LSM dal basale - 1,2 vs + 19,8; differenza di trattamento LSM - 21,0 (95% CI - 27,1 a - 14,9); $p < 0,001$]. La principale avvertenza nell'uso di vutrisiran è correlata alla riduzione nei livelli sierici di vitamina A (retinolo) Quando inferiori al limite più basso ritenuto nella norma devono essere corretti; inoltre, qualsiasi sintomo o segno oculare dovuto a carenza di vitamina A deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con vutrisiran. Ai pazienti in trattamento con vutrisiran si consiglia di integrare la vitamina A per via orale, assumendo una dose giornaliera non superiore a circa 2500 UI - 3000 UI, per ridurre il potenziale rischio di sintomi oculari dovuti a carenza della stessa (18).

Tafamidis

Tafamidis, a differenza degli altri farmaci precedentemente descritti, è indicato esclusivamente per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina con polineuropatia nei pazienti nello stadio 1 della malattia (GU Serie Generale n.286, 10 dicembre 2014, (3)) con l'obiettivo di ritardare la compromissione neurologica periferica. Questa limitazione terapeutica ne riduce significativamente l'utilizzo nella pratica clinica, motivo per cui non può essere considerato un comparatore di eplontersen al pari di altri trattamenti disponibili. Esso è disponibile sotto forma di capsule molli contenenti 20 mg di tafamidis come sale di meglumina e viene somministrato una volta al giorno per via orale.

Tafamidis sfrutta un meccanismo d'azione diverso rispetto ai *silencers*, agendo come stabilizzatore della struttura quaternaria del tetramero TTR. Più nel dettaglio, si lega con cooperatività negativa ai due siti di legame della tiroxina presenti nella forma tetramerica nativa di transtiretina, impedendone la dissociazione nei monomeri che danno origine alle fibrille amiloidi, così da rallentare la progressione della malattia. Secondo lo studio Fx-005 di fase 2/3, tafamidis è stato associato a benefici significativi rispetto al placebo per una serie di *endpoint* secondari relativi all'avanzamento della patologia e per la stabilizzazione del tetramero TTR. I benefici di tafamidis in termini di ritardo della progressione neurologica sono stati ulteriormente supportati da varie analisi post hoc, in cui il farmaco è risultato più favorevole rispetto al placebo per quanto riguarda il tasso di variazione del punteggio NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs*) dopo 18 mesi di trattamento.

Gli studi clinici hanno dimostrato la buona tollerabilità relativa all'impiego di tafamidis negli adulti con ATTRv-PN, con la maggior parte degli eventi avversi di gravità lieve o moderata (19-20).



Bibliografia

1. Coelho, T., Waddington Cruz, M., Chao, C. C., Parman, Y., Wixner, J., Weiler, M., Barroso, F. A., Dasgupta, N. R., Jung, S. W., Schneider, E., Viney, N. J., Dyck, P. J. B., Ando, Y., Gillmore, J. D., Khella, S., Gertz, M. A., Obici, L., & Berk, J. L. (2023). Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis-Polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an Open-label Phase 3 Study of Eplontersen. *Neurology and therapy*, 12(1), 267–287. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00414-z>
2. Echaniz-Laguna, A., Cauquil, C., Labeyrie, C., & Adams, D. (2023). Treating hereditary transthyretin amyloidosis: Present & future challenges. *Revue neurologique*, 179(1-2), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.07.006>
3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. (2014, 10 dicembre). Autorizzazione all'immissione in commercio di tafamidis. Gazzetta Ufficiale n. 286. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/12/10/14A09423/sg>
4. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. (2020, 30 gennaio). Autorizzazione all'immissione in commercio di patisiran. Gazzetta Ufficiale n. 24. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-01-30&atto.codiceRedazionale=20A00545&elenco30giorni=true
5. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. (2020, 27 maggio). Autorizzazione all'immissione in commercio di inotersen. Gazzetta Ufficiale n. 135, 24. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/05/27/20A02758/sg>
6. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., 3rd, Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., Vita, G., ... Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
7. Dohrn, M. F., Ihne, S., Hegenbart, U., Medina, J., Züchner, S. L., Coelho, T., & Hahn, K. (2021). Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *Journal of neurochemistry*, 156(6), 802–818. <https://doi.org/10.1111/jnc.15233>
8. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. (2023, 18 agosto). Autorizzazione all'immissione in commercio di vutrisiran. Gazzetta Ufficiale n. 192. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-08-18&atto.codiceRedazionale=23A04551&elenco30giorni=true
9. U.S. Food and Drug Administration. (2023). Drug Trials Snapshots: Wainua. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-wainua>
10. European Medicines Agency. (2024, October 17). CHMP summary of positive opinion for Wainzua. – disponibile presso: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-wainzua_en.pdf
11. U.S. Food and Drug Administration. (2023) Wainzua (eplontersen) prescribing information. Disponibile presso: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217388s000lbl.pdf
12. Nie T. (2024). Eplontersen: First Approval. *Drugs*, 84(4), 473–478. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02008-5>



13. AIFA (2019). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tegsedi (inotersen). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000056762>
14. Keam S. J. (2018). Inotersen: First Global Approval. *Drugs*, 78(13), 1371–1376. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0968-5>
15. Hoy S. M. (2018). Patisiran: First Global Approval. *Drugs*, 78(15), 1625–1631. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0983-6>
16. AIFA (2020). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Onpattro (patisiran). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000056865>
17. European Medicines Agency. (2025). Amvuttra: EPAR – Fasi procedurali adottate e informazioni scientifiche dopo l'autorizzazione . https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/amvuttra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
18. AIFA (2022). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Amvuttra (vutrisiran). Agenzia Italiana del Farmaco. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004843_050291_R_CP.pdf&sys=m0b1l3
19. AIFA (2013). Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Vyndaqel (tafamidis). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://www.aifa.gov.it/rcp/vyndaqel>
20. Lamb, Y. N., & Deeks, E. D. (2019). Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs*, 79(8), 863–874. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01129-6>



Dominio

Sicurezza ed efficacia clinica

BOZZA



Topic & Issue del dominio

Sicurezza (SAF) ed Efficacia clinica (EFF)

Tabella 5 - Topic & Issues Sicurezza (SAF) ed Efficacia clinica (EFF)

Topic	Issue	Assessment element ID
Sicurezza del paziente	Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?	C0008
	La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?	C0007
Mortalità	Qual è l'effetto benefico atteso della tecnologia sulla mortalità?	D0001
Morbilità	In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della	D0005
	In che modo la tecnologia modifica l'entità e la frequenza della morbidità?	D0032
	In che modo la tecnologia influenza la progressione (o la recidiva) della malattia o della condizione di salute?	D0006
Funzione	Qual è l'effetto della tecnologia sulle funzioni corporee dei pazienti?	D0011
	Qual è l'effetto della tecnologia sul ritorno alle condizioni di vita precedenti?	D0015
	Come influisce l'uso della tecnologia sulle attività della vita quotidiana?	D0016
Qualità di vita correlata alla salute	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?	D0012
	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?	D0013
Bilancio benefici-danni	Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?	D0029



Introduzione

Outcomes

Di seguito si riporta l'elenco dei principali *outcome* indagati per la valutazione del profilo di efficacia di eplontersen:

- Variazione dal basale della concentrazione sierica di transtiretina;
- Variazione dal basale nel punteggio del *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7);
- Variazione dal basale nel punteggio del *Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN);
- Variazione dal basale nel punteggio NSC;
- Variazione dal basale nel punteggio del SF-36 PCS;
- Variazione dal basale nel punteggio PND;
- Variazione nell'mBMI.

Di seguito si riporta l'elenco dei principali *outcome* indagati per la valutazione del profilo di sicurezza di eplontersen:

- Eventi avversi derivanti dal trattamento;
- Eventi avversi gravi ed interruzioni nel trattamento dovuti ad essi;
- Eventi avversi di particolare interesse: trombocitopenia, glomerulonefrite, eventi oculari potenzialmente correlati alla carenza di vitamina A;
- Reazioni nel sito di iniezione, i sintomi influenzali ed eventi avversi correlati ad anomalie della funzionalità epatica.

Principali studi

Al fine di indagare l'efficacia e la sicurezza di eplontersen, si riporta di seguito i principali studi emersi dalla revisione della letteratura.

L'ATTRv è una malattia autosomica dominante potenzialmente letale, causata prevalentemente da variazioni di sequenza a singolo punto nel gene TTR, che codifica per la transtiretina, un trasportatore di tiroxina e di vitamina A. Nell'ATTRv, le proteine transtiretiniche anomale si ripiegano e si aggregano in depositi amiloidi nei nervi periferici, autonomi ed in altri organi importanti (es. cuore, tratto gastrointestinale, reni, occhi), causando una disfunzione progressiva con declino della qualità della vita (QoL).



Storicamente, poiché la proteina TTR è prodotta principalmente dal fegato, il trapianto di fegato è stato lo standard di cura, nonostante risultasse un'opzione invasiva e con molteplici sfide. Per tale ragione, successivamente sono state sviluppate nuovi trattamenti farmacologici. Il meccanismo della terapia farmacologica con tafamidis prevedeva la stabilizzazione della struttura tetramerica nativa della transtiretina. Una strategia terapeutica successiva ha visto il silenziamento del gene TTR attraverso il targeting specifico e la degradazione dell'RNA messaggero TTR nel fegato. Questo approccio è stato clinicamente valutato in studi di fase 3 con la successiva approvazione da parte dell'autorità regolatoria delle terapie a base di piccoli RNA interferenti, patisiran e vutrisiran, e dell'oligonucleotide antisense inotersen. Tuttavia, nonostante l'approvazione da parte della FDA di diversi farmaci per l'ATTRv-PN (tafamidis, inotersen, patisiran e vutrisiran), è rimasta la necessità di ulteriori opzioni terapeutiche con benefici clinici maggiori.

Da tali considerazioni, lo studio condotto da **Coelho T. et al.** nel 2021 (1), aveva come obiettivo la valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia di eplontersen, un oligonucleotide antisense coniugato a un ligando triantenario di GalNAc per migliorare l'assorbimento da parte degli epatociti, ovvero la principale fonte di proteina transtiretina circolante a livello sistemico, in pazienti adulti con diagnosi di ATTRv-PN.

Più nel dettaglio, NEURO-TTRansform è uno studio di fase 3, in aperto, a gruppo singolo, randomizzato, multicentrico, condotto tra dicembre 2019 ed aprile 2023, il quale ha visto il coinvolgimento di pazienti provenienti da 40 centri di 15 differenti paesi.

Poiché si temeva che un disegno di studio prospettico controllato con placebo avrebbe esposto inutilmente i partecipanti alle sequele di una malattia neurologica rapidamente progressiva e potenzialmente fatale, questo studio è stato concepito come uno studio a gruppo singolo con un placebo storico. Il gruppo placebo storico è stato definito sulla base dei risultati della settimana 66 dello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 su inotersen nell'ATTRv-PN (NEURO-TTR [NCT01737398]), condotto tra marzo 2013 e novembre 2017, il quale presentava criteri di eleggibilità ed *endpoint* simili a NEURO-TTRansform. Questo approccio è stato adottato anche in HELIOS-A, uno studio clinico randomizzato di fase 3, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di vutrisiran. Nello stesso, i pazienti sono stati arruolati in rapporto 3:1 al trattamento con vutrisiran o patisiran. È stato altresì utilizzato come gruppo placebo esterno quello proveniente dallo studio APOLLO, avendo *endpoint* e criteri di ammissibilità a HELIOS-A (2-3).

Più nel dettaglio, nello studio NEURO-TTRansform, sono stati considerati pazienti eleggibili gli adulti di età compresa tra i 18 e gli 82 anni con una diagnosi di ATTRv-PN di stadio Coutinho 1 (deambulante senza assistenza) o 2 (deambulante con assistenza), un *Neuropathy Impairment Score* (NIS) compreso tra 10 e 130 punti e una variante di sequenza TTR documentata.

I pazienti sono stati randomizzati 6:1 al trattamento in aperto con eplontersen o inotersen (incluso come piccolo gruppo di riferimento). I pazienti hanno ricevuto eplontersen per via sottocutanea (45 mg ogni 4 settimane) fino alla dose finale alla settimana 81. Nel gruppo di riferimento di inotersen, è stato somministrato inotersen



sottocutaneo (300 mg una volta alla settimana) fino alla dose della settimana 34 (inclusa). Successivamente i pazienti sono passati ad eplontersen (45 mg ogni 4 settimane) dalla settimana 37 alla settimana 81. In NEURO-TTR, i pazienti passati al placebo hanno ricevuto iniezioni sottocutanee di placebo una volta alla settimana. A tutti i pazienti (eplontersen, inotersen e placebo storico) è stata richiesta un'integrazione orale della dose giornaliera raccomandata di vitamina A.

Lo studio ha indagato tre principali *endpoint* primari di efficacia, ovvero: la variazione percentuale rispetto al valore basale della concentrazione sierica di transtiretina alla 65° settimana; la variazione dal valore basale del punteggio composito del mNIS+7 alla 66° settimana; la variazione dal valore basale del punteggio totale del Norfolk QoL-DN alla 66° settimana. In aggiunta, lo studio ha indagato come *endpoint* secondari di efficacia: la variazione rispetto al valore basale del punteggio totale dei sintomi della neuropatia e dei cambiamenti alle settimane 35 e 66, il punteggio riassuntivo della componente fisica del *36-Item Short Form Survey* (SF-36) alla settimana 65, il punteggio di disabilità della polineuropatia (PND) alla settimana 65 e l'indice di massa corporea modificato alla settimana 65. Per l'analisi del profilo di sicurezza della tecnologia oggetto di indagine, lo studio ha incluso ed indagato i seguenti *endpoint*: gli eventi avversi dovuti al trattamento (TEAEs), TEAEs gravi; interruzioni dovute a TEAEs; gli eventi avversi di particolare interesse (AESI), come trombocitopenia, glomerulonefrite, ed eventi oculari potenzialmente correlati alla carenza di vitamina A.

All'interno dello studio NEURO-TTRansform tra dicembre 2019 e giugno 2021, sono stati sottoposti a screening un totale di 217 pazienti. Successivamente, in riferimento al profilo di efficacia, l'analisi ha visto il coinvolgimento di 141 pazienti nel gruppo eplontersen e di 59 pazienti nel gruppo placebo. Dall'analisi dei risultati dei principali *endpoint* primari di efficacia è emersa: una riduzione dei livelli sierici di transtiretina di -81,7% nel gruppo eplontersen e di -11,2% nel gruppo placebo [95% CI, da -75,2% a -65,7%] alla 65° settimana; un cambiamento medio aggiustato alla settimana 66, rispetto al valore basale, del punteggio composito mNIS+7 di 0,3 nel gruppo eplontersen e di 25,1 nel gruppo placebo [95% CI, da -31,0 a -18,6]; un cambiamento medio aggiustato alla settimana 66, rispetto al valore basale nel punteggio totale della Norfolk QoL-DN di -5,5 nel gruppo eplontersen e di 14,2 nel gruppo placebo [95% CI, da -25,6 a -13,8]. Inoltre, dall'analisi dei risultati emerge come per tutti gli *endpoint* secondari di efficacia le differenze tra il gruppo trattato con eplontersen ed il gruppo trattato placebo siano risultate statisticamente significative.

In riferimento al profilo di sicurezza, l'analisi comprendeva 144 pazienti nel gruppo eplontersen e 60 pazienti nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con eplontersen sono stati COVID-19, diarrea, infezione del tratto urinario, disturbi oculari dovuti a carenza di vitamina A e nausea. Inoltre, non sono emersi significativi episodi di trombocitopenia (quest'ultima è stata segnalata solo in 3 pazienti nel gruppo eplontersen e 1 nel gruppo placebo). In aggiunta, è importante sottolineare che pazienti trattati con eplontersen che erano stati precedentemente sottoposti a terapia con inotersen registravano un aumento della conta piastrinica.



Riguardo alla glomerulonefrite, questa è stata osservata esclusivamente in pazienti trattati con placebo. Maggiori dettagli sono riportati in Tabella 6.

Tabella 6 - Rielaborazione tabella “*Summary of treatment-emergent adverse event*” dello studio condotto da Coelho et al. (2021) (1)

	Eplontersen (n=144) N (%)	Placebo (n=60) N (%)
Eventi avversi dovuti al trattamento (TEAE)	140 (97)	60(100)
Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco	6 (4)	2 (3)
Gravità massima EA		
Bassa	74 (51)	7 (12)
Moderata	53 (37)	40 (67)
Severa	13 (9)	13 (22)
Eventi avversi di interesse speciale	41 (29)	12 (20)
Carenza/riduzione/anormalità nei livelli di Vitamina A	23 (16)	NR
Eventi oculari potenzialmente legati a carenza di Vitamina A	24 (17)	9 (15)
Trombocitopenia	3 (2)	1 (2)
Glomerulonefrite	0	2 (3)
Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco	0	0
Reazioni nel sito di iniezione	12 (8)	7 (12)
Sintomi influenzali	0	2 (3)
Anomalie della funzionalità epatica	9 (6)	4(7)
Qualsiasi evento avverso grave	21 (15)	12 (20)
Correlato al farmaco in studio	0	1 (2)
Morte	2 (1)	0
Morte dovuta al farmaco in studio	0	0

In conclusione, nello studio NEURO-TTTransform, il gruppo di pazienti trattato con eplontersen ha mostrato una significativa riduzione della concentrazione sierica di transtiretina, una minore compromissione della neuropatia e una migliore qualità di vita rispetto al gruppo trattato con placebo, con un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.



Bibliografia

1. Coelho, T., Ando, Y., Benson, M. D., Berk, J. L., Waddington-Cruz, M., Dyck, P. J., Gillmore, J. D., Khella, S. L., Litchy, W. J., Obici, L., Monteiro, C., Tai, L. J., Viney, N. J., Buchele, G., Brambatti, M., Jung, S. W., St L O'Dea, L., Tsimikas, S., Schneider, E., Geary, R. S., ... Gertz, M. (2021). Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurology and therapy*, 10(1), 375–389. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00235-6>
2. Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S. C., Sekijima, Y., Obici, L., Chen, C., Badri, P., Arum, S. M., Vest, J., Polydefkis, M., & HELIOS-A Collaborators (2023). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
3. Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W. D., Yang, C. C., Ueda, M., Kristen, A. V., Tournev, I., Schmidt, H. H., Coelho, T., Berk, J. L., Lin, K. P., Vita, G., Attarian, S., Planté-Bordeneuve, V., Mezei, M. M., Campistol, J. M., Buades, J., Brannagan, T. H., 3rd, Kim, B. J., Oh, J., ... Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>



Dominio

Costi e valutazione economica

BOZZA



Topic & Issue del dominio

Costi e valutazione economica (ECO)

Tabella 7 - Topic & Issues Costi e valutazione economica (ECO)

Topic	Issue	Assessment element ID
Utilizzo delle risorse	Quali tipi di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?	E0001
	Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?	E0002
	Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?	E0009
Costi legati al processo	Quali sono i probabili impatti sul <i>budget</i> derivanti dall'implementazione delle tecnologie confrontate?	G0007
Misurazione e stima dei risultati	Qual è/quali sono risultato/i misurato/i e/o stimato/i in termini di salute della tecnologia valutata e del/i suo/i comparatore/i. (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?	E0005
Esame dei costi e dei risultati	Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?	E0006
Caratterizzazione dell'incertezza	Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?	E0010
Validità del modello	Quali assunzioni metodologiche sono state fatte in relazione alla tecnologia e ai suoi comparatore/i?	E0013



Introduzione

Nell'ambito dell'analisi economica, sono stati sviluppati due modelli distinti: un modello di *Budget Impact* e un modello di Costo-Utilità, con l'obiettivo di stimare l'impatto finanziario associato all'introduzione del farmaco eplontersen nel contesto del sistema sanitario italiano.

Eplontersen è un oligonucleotide antisenso progettato per inibire la produzione della TTR. È indicato per il trattamento dell'ATTRv in pazienti adulti con polineuropatia allo stadio 1 e 2, una condizione debilitante causata dall'accumulo di proteine TTR mal ripiegate nei nervi periferici. Questo accumulo provoca un danno progressivo, manifestandosi con sintomi come dolore, perdita di sensibilità e debolezza muscolare. La malattia comporta una riduzione significativa della qualità della vita e può interessare anche altri organi, compromettendone la funzionalità (1).

In Italia, l'impatto economico della ATTRv-PN è rilevante, sia per i costi legati alla gestione a lungo termine dei pazienti sia per l'innovatività dei trattamenti disponibili. Il farmaco eplontersen rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica per la gestione di una patologia che grava in modo significativo sul SSN.

Budget impact analysis

Popolazione

Il modello di analisi adotta un orizzonte temporale di 3 anni e considera la popolazione italiana iniziale pari a **58.997.201 persone (2)**. La prevalenza dell'ATTRv-PN è stimata in circa **550 pazienti (0,009%)**, suddivisi in due stadi di severità: **FAP 1** (61% dei pazienti) e **FAP 2** (24% dei pazienti) (3-4).

Tra questi pazienti, il **68%**, corrispondente a **316 pazienti** nel primo anno di analisi, **risulta essere in trattamento con terapie *disease-modifying*, e quindi eleggibile a eplontersen (5-6)**. Si prevede un incremento del **5% annuo** nel numero di pazienti trattati e dunque eleggibili, portando a **331 pazienti nel primo anno di analisi, 348 pazienti nel terzo secondo anno e 365 nel terzo**.

La **Figura 1** riporta il numero di pazienti eleggibili identificati lungo l'orizzonte temporale considerato, tenendo conto della prevalenza della condizione e delle dinamiche di incremento previste.

Figura 1- Funnel pazienti





%	N
0,0009%**	550

% di pazienti affetti da ATTRv-PN allo Stadio 1 o 2 della malattia	
%	N
84,4%***	464

Pazienti trattati	
%	N
68%*^	316

Pazienti eleggibili al trattamento con Eplontersen	
Anno 1: 331	
Anno 2: 348	
Anno 3: 365	

*ISTAT; **Parman et al. 2016, Cappelli et al. 2023 ; ***FAP1 60,8% ; FAP2 23% ; *^Russo et al 2020, 2021

La popolazione analizzata si compone per il 31% di donne e il 69% di uomini, con un'età media di 52,8 anni per entrambi i generi (**NEURO-TTTransform**) (1). Il peso medio è stato stimato in 60 kg per le donne e 70 kg per gli uomini, seguendo le indicazioni riportate nelle linee guida **AIFA** per il calcolo del peso corporeo medio degli adulti italiani (7). Questi valori sono stati utilizzati come riferimento per calcolare le posologie dei farmaci, considerando che il dosaggio dei trattamenti analizzati è espresso in funzione del peso corporeo (mg/kg). L'utilizzo di queste stime consente di garantire un'adeguata precisione nelle proiezioni dei costi legati ai farmaci e un confronto omogeneo tra i diversi scenari.

Comparatori dell'analisi

L'analisi considera come **comparatori principali** i farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'ATTRv-PN, ovvero **Tegsedi (inotersen)**, **Onpattro (patisiran)**, **Vyndaqel (tafamidis)** e **Amvuttra (vutrisiran)**. Questi trattamenti rappresentano le alternative terapeutiche di riferimento per la gestione della patologia, ciascuno con un meccanismo d'azione specifico e modalità di somministrazione differenti. In particolare, **Tegsedi** è un



oligonucleotide antisense somministrato per via sottocutanea, **Onpattro** e **Amyvuttra** sono RNAi terapeutici somministrati rispettivamente per via endovenosa e sottocutanea, mentre **Vyndaqel** è una molecola orale che stabilizza la proteina TTR per prevenire il suo *misfolding*. L'inclusione di questi comparatori consente di valutare l'impatto clinico ed economico di **eplontersen** rispetto alle attuali opzioni terapeutiche, analizzando costi, benefici e possibili differenze in termini di efficacia e sicurezza.

Metodi

È stata sviluppata un'analisi di **Budget Impact** per stimare il potenziale onere finanziario per il Servizio Sanitario Nazionale associato alla diffusione progressiva del farmaco **eplontersen** nei pazienti affetti da **ATTRv-PN**.

Il modello considera due scenari di mercato:

1. **Scenario base**, in cui il trattamento non viene introdotto.
2. **Scenario alternativo**, che simula un'adozione incrementale di eplontersen, con quote di mercato pari al 2,1% **nel primo anno**, **5,2% nel secondo anno** e **10,7% nel terzo anno**. Tali quote di mercato sono state validate in sede di un *Advisory Board* nel quale hanno partecipato clinici esperti nel trattamento della condizione oggetto di analisi.

Per la definizione delle quote di mercato sono state sviluppate le seguenti assunzioni:

- Si assume che vutrisiran, diventerà la terapia maggiormente utilizzata in pratica clinica. Questa proiezione si basa sulla crescita esponenziale attesa del farmaco, che si posizionerà come scelta terapeutica prevalente rispetto ad altre opzioni disponibili;
- Si assume che le quote di mercato di patisiran non subiranno variazioni significative con l'introduzione di eplontersen. I pazienti attualmente trattati con patisiran tenderanno ad essere spostati su vutrisiran;
- A marzo 2024, inotersen deteneva già una quota di mercato ridotta (stimata intorno al 6%). Si assume che, al momento dell'introduzione di eplontersen, la quota del primo possa ulteriormente diminuire, raggiungendo circa l'1,8%. Considerando eplontersen come un'evoluzione tecnologica di inotersen, si stima una moderata transizione tra i due farmaci, dovuta al numero ridotto di pazienti trattati con inotersen in quel periodo;
- Le quote di mercato di tafamidis non saranno influenzate dall'introduzione di eplontersen. Le nostre ipotesi, corroborate da *expert meeting* con clinici esperti nel campo dell'amiloidosi, suggeriscono che solo un numero limitato di pazienti, con fenotipo misto cardiaco/polineuropatia, continuerà a essere trattato con stabilizzatori anziché con silenziatori;



- Le quote di eplontersen nel corso degli anni non saranno particolarmente elevate, poiché si presume che il suo utilizzo sarà principalmente legato a nuove diagnosi piuttosto che da *switch* da vutrisiran. In base a Cappelli et al. 2023, che stima un'incidenza di 0,8/1.000.000, si considerano 47 pazienti incidenti all'anno.

La **Tabella 1** illustra la distribuzione delle quote di mercato nei due scenari, evidenziando l'impatto dell'introduzione del nuovo trattamento sul contesto terapeutico e i relativi costi associati.

Tabella 1 – Market share

Scenario 1 senza il Prodotto	Anno 1		Anno 2		Anno 3	
	%	(N. pazienti)	%	(N. pazienti)	%	(N. pazienti)
Tegsedi (inotersen)	1,8%	6	1,1%	4	0,8%	3
Onpattro (patisiran)	15,1%	50	10,1%	35	4,1%	15
Vyndaqel (tafamidis)	3,9%	13	3,4%	12	1,6%	6
Amvuttra (vutrisiran)	79,2%	262	85,3%	297	93,4%	341
Scenario 2 con il Prodotto	Anno 1		Anno 2		Anno 3	
	%	(N. pazienti)	%	(N. pazienti)	%	(N. pazienti)
Wainua (eplontersen)	2,1%	7	5,2%	18	10,7%	39
Tegsedi (inotersen)	1,5%	5	0,9%	3	0,5%	2
Onpattro (patisiran)	15,1%	50	10,1%	35	4,1%	15
Vyndaqel (tafamidis)	3,9%	13	3,4%	12	1,6%	6
Amvuttra (vutrisiran)	77,3%	256	80,5%	280	83,0%	303

La tabella presenta la distribuzione delle quote di mercato (in percentuale e in numero di pazienti) per i farmaci utilizzati nel trattamento dell'ATTRv-PN in due scenari: Scenario 1 (senza eplontersen) e Scenario 2 (con eplontersen). L'analisi copre un orizzonte temporale di tre anni.

Scenario 1: Senza eplontersen

In assenza del nuovo trattamento, la distribuzione delle quote di mercato mostra una progressiva riduzione dell'utilizzo dei farmaci esistenti, con una predominanza crescente di vutrisiran.

- Inotersen: La quota di mercato diminuisce dall'1,8% (6 pazienti) nel primo anno allo 0,8% (3 pazienti) nel terzo anno.



- Patisiran: Anche in questo caso si osserva una riduzione dal 15,1% (50 pazienti) al 4,1% (15 pazienti) nel corso dei tre anni.
- Tafamidis: La quota cala dal 3,9% (13 pazienti) al 1,6% (6 pazienti).
- Vutrisiran: Questo farmaco domina il mercato, con un incremento significativo dal 79,2% (262 pazienti) nel primo anno al 93,4% (341 pazienti) nel terzo anno, evidenziando una crescente preferenza rispetto agli altri trattamenti.

Scenario 2: Con eplontersen

Con l'introduzione di eplontersen, si nota una redistribuzione delle quote di mercato. Il nuovo trattamento acquisisce progressivamente una fetta del mercato, riducendo leggermente le quote di altri farmaci, soprattutto di vutrisiran.

- Eplontersen: Parte con una quota del 2,1% (7 pazienti) nel primo anno, che cresce al 10,7% (39 pazienti) nel terzo anno.
- Inotersen: Subisce un leggero calo, passando dall'1,5% (5 pazienti) allo 0,5% (2 pazienti) entro il terzo anno.
- Patisiran e Tafamidis: Le loro quote restano pressoché invariate rispetto allo Scenario 1, con un leggero calo progressivo.
 - Patisiran: Dal 15,1% (50 pazienti) al 4,1% (15 pazienti).
 - Tafamidis: Dal 3,9% (13 pazienti) al 1,6% (6 pazienti).
- Vutrisiran: Sebbene mantenga la quota più alta, si osserva una leggera riduzione rispetto allo Scenario 1, scendendo dal 77,3% (256 pazienti) al 83,0% (303 pazienti) nel terzo anno, a causa della penetrazione di eplontersen.

L'introduzione di eplontersen modifica le dinamiche di mercato, erodendo principalmente la quota di vutrisiran, che rimane comunque il trattamento dominante. Tuttavia, eplontersen riesce a guadagnare una fetta significativa, raggiungendo il 10,7% del mercato entro il terzo anno, posizionandosi come una nuova opzione terapeutica rilevante per i pazienti con ATTRv-PN.

Input di costo

Per garantire un confronto omogeneo sia tra i due scenari analizzati sia tra i diversi anni dell'orizzonte temporale, l'analisi include i seguenti *driver* di costo:

1. **Costi di acquisizione dei farmaci:** il costo dei trattamenti farmacologici, valutato in base ai prezzi di riferimento.



2. **Costi di somministrazione dei farmaci:** includono le spese associate alla modalità di somministrazione, come il personale sanitario e l'utilizzo di risorse specifiche (es. strutture ambulatoriali o ospedaliere).
3. **Costi di monitoraggio:** comprendono gli esami richiesti per il follow-up dei pazienti, come la conta piastrinica e i test per valutare la funzionalità renale (eGFR, UPCR) ed epatica.
4. **Costi associati alla gestione degli eventi avversi:** includono il trattamento di complicanze cliniche quali blocco atrioventricolare completo, insufficienza cardiaca (congestizia e non), polmonite, ipotensione ortostatica, vomito, diarrea, infezioni urinarie, rischio di cadute e disidratazione. Gli eventi di gravità lieve-moderata possono essere gestiti in regime ambulatoriale, mentre quelli più severi richiedono ricoveri ospedalieri.
5. **Costi di premedicazione:** specifici per il farmaco **patisiran**, che richiede una premedicazione per minimizzare le reazioni avverse.
6. **Costo medio per paziente trattato con trattamenti specifici per ATTRv-PN.**

Per la valorizzazione degli input di costo sono stati utilizzati:

- Le **liste di trasparenza AIFA** per i farmaci in classe H ed A e le Gazzette Ufficiali pubblicate (8);
- Il **tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche** (9);
- Le **liste DRG** per le ospedalizzazioni (10).

Le tabelle seguenti riportano nel dettaglio le voci di costo considerate in entrambi gli scenari, analizzate dalla prospettiva del SSN.

La **Tabella 2a e 2b** riportano i costi associati ai principali trattamenti utilizzati per la gestione dell'ATTRv-PN.

- **Eplontersen:** Somministrato per via sottocutanea 12 volte l'anno, ha un costo per unità di **€29.857,71**, costante sia per il primo anno che per gli anni successivi.
- **Vutrisiran:** Somministrato per via sottocutanea con 4 somministrazioni all'anno, ha un costo per unità di **€89.573,13**, invariato nel primo anno e negli anni successivi.
- **Patisiran:** Somministrato per via endovenosa con una frequenza di 17,38 somministrazioni l'anno, ha un costo per unità di **€7.697,79**, a cui si aggiunge un costo di somministrazione annuale di €610,25. Questo costo resta costante nel tempo.
- **Inotersen:** Richiede 52 somministrazioni sottocutanee annuali, con un costo per unità di **€5.396,95**, stabile nel primo anno e negli anni successivi.
- **Tafamidis:** Unico trattamento somministrato per via orale, prevede 365 dosi annuali, con un costo per unità di **€416,67**, costante nel tempo.

La somministrazione per via sottocutanea (eplontersen, vutrisiran e inotersen) non comporta costi aggiuntivi per l'iniezione, mentre i trattamenti endovenosi, come patisiran, includono un costo per somministrazione. Infine, tafamidis, grazie alla somministrazione orale, presenta i costi totali più bassi tra i trattamenti analizzati.



Questi dati sono fondamentali per valutare l'impatto economico di ciascun farmaco nel contesto dell'analisi di costo-utilità e *budget impact*.

Tabella 2a – Alternative considerate nel modello di *budget impact*

<i>Farmaco</i>	<i>Descrizione</i>	<i>Posologia (RCP)</i>	<i>Numero di somministrazioni annuali (RCP)</i>	<i>Costo per unità (ex factory)</i>	<i>Costo per somministrazione (11)</i>
Tegsedì (inotersen)	Inibitore oligonucleotidico antisenso che si lega selettivamente all'mRNA di TTR in modo da prevenirne la sintesi nel fegato.	284 mg x 1/sett	52,14	5.396,95 €	0 €
Onpattro (patisiran)	Acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) sotto forma di nanoparticelle lipidiche in grado di legarsi all'mRNA della proteina mutante (TTR), provocandone la degradazione.	300 µg/KG EV ogni 3 settimane	BOZZA 17,38	7.697,79 €	35,11 €
Vyndaqel (tafamidis)	Stabilizzatore della struttura quaternaria del tetramero TTR.	20 mg x 1/die	365	416,67 €	0 €
Amyvuttra (vutrisiran)	Acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) il cui obiettivo è la degradazione dell'mRNA della proteina mutante (TTR).	25 mg/0,5 ml x 1 ogni 3 mesi	4	89.573,13 €	0 €



BOZZA



Tabella 2b– Costi dei trattamenti

	Unit	Treatment dosage		Treatment costs		Administration costs	
	Unit type	Dose per administration (mg)	Frequency of administration per year	Unit size (mg)	Price per unit (€)	Mode of administration	Cost per administration (€)
Eplontersen: Year 1	Vial	45,00	12,00	45,00	29.857,71	Subcutaneous injection	0,00
Eplontersen: Year 2+	Vial	45,00	12,00	45,00	29.857,71	Subcutaneous injection	0,00
Vutrisiran: Year 1	Vial	25,00	4,00	25,00	89.573,13	Subcutaneous injection	0,00
Vutrisiran: Year 2+	Vial	25,00	4,00	25,00	89.573,13	Subcutaneous injection	0,00
Patisiran: Year 1	Vial	19,47	17,38	10,00	7.697,79	IV	35,11
Patisiran: Year 2+	Vial	19,47	17,38	10,00	7.697,79	IV	35,11
Inotersen: Year 1	Vial	284,00	52,00	284,00	5.396,95	Subcutaneous injection	0,00
Inotersen: Year 2+	Vial	284,00	52,00	284,00	5.396,95	Subcutaneous injection	0,00
Tafamidis	Tablet	20,00	365,00	20,00	447,22	Orally	0,00



La **Tabella 3** riporta i costi della premedicazione, rilevanti esclusivamente per il trattamento con **patisiran**. Questa fase prevede l'utilizzo di diversi farmaci somministrati prima di ogni dose di patisiran per prevenire reazioni avverse. I farmaci inclusi sono:

- **Desametasone (8 mg per somministrazione)**
- **Paracetamolo (500 mg per somministrazione)**
- **Difenidramina HCL (50 mg per somministrazione)**
- **Famotidina (40 mg per somministrazione)**

Il costo totale della premedicazione per un anno di trattamento con patisiran ammonta a **€901,72**. Questo valore è integrato nell'analisi economica per riflettere l'impatto finanziario aggiuntivo associato a questa specifica terapia. La necessità di premedicazione evidenzia una differenza importante nei costi accessori rispetto agli altri trattamenti considerati.

Tabella 3– Costi di premedicazione

Pre-medication	Dose per administration (mg)	Pack/vial size (mg)	Cost per pack/vial (€)	Total pre-medication cost per year for patisiran (€)
Dexamethasone	8,00	8,00	1,60	901,72
Acetaminophen	500,00	500,00	0,03	
Diphenhydramine HCL	50,00	50,00	0,03	
Famotidine	40,00	40,00	0,60	

La **Tabella 4** riporta i costi di monitoraggio, rilevanti esclusivamente per il trattamento con **inotersen**, in quanto richiede un follow-up intensivo per garantire la sicurezza del paziente. Il monitoraggio include diversi test clinici effettuati con una frequenza di 16 volte all'anno, associati ai seguenti costi medi per test:

- **Conta piastrinica:** €1,80 per test, con un costo annuale totale di €28,80.
- **eGFR (stima della velocità di filtrazione glomerulare):** €112,33 per test, con un costo annuale totale di €1.797,28.
- **UPCR (rapporto proteine/creatinina urinaria):** €4,23 per test, con un costo annuale totale di €67,68.
- **Monitoraggio epatico:** €9,89 per test, con un costo annuale totale di €158,24.

Il costo complessivo del monitoraggio per un anno di trattamento con inotersen è stimato in **€2.052,00**. Questi costi aggiuntivi evidenziano la necessità di risorse diagnostiche frequenti per garantire un utilizzo sicuro del farmaco, rappresentando una componente importante nella valutazione economica complessiva del trattamento.



Tabella 4– Costi di monitoraggio

Test	Monitoring frequency per year	Average cost per test (€)	Total monitoring cost per year (€)
Platelet Count	16,00	1,80	2052,00
eGFR	16,00	112,33	
UPCR	16,00	4,23	
Liver monitor	16,00	9,89	

Input di efficacia

Per misurare l'efficacia del trattamento oggetto di questa valutazione, vengono considerati principalmente *outcome* di esito clinico. Per tale ragione, come driver di efficacia sono stati presi in esame i principali eventi avversi associati all'uso dei trattamenti farmacologici presenti all'interno dell'analisi.

Tra questi si osservano i seguenti:

- Blocco AV completo
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Polmonite
- Ipotensione ortostatica
- Vomito
- Diarrea
- Infezioni del tratto urinario
- Cadute
- Disidratazione

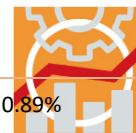
Eplontersen, rispetto ai comparatori, comporta una probabilità inferiore di insorgenza di eventi avversi, quali: blocco AV completo, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, polmonite, ipotensione ortostatica, diarrea e rischio di cadute (**NEURO-TTRansform**) (12).

La **Tabella 5** riporta il costo pesato per la probabilità di insorgenza per anno associati a ciascun evento avverso relativi ai trattamenti in analisi.

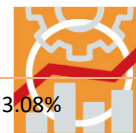


Tabella 5 – Eventi avversi correlati alla somministrazione delle terapie

Farmaco			
Eplontersen			
	AE	Costi annuali per il trattamento AE (€)	Probabilità per anno
	Blocco AV completo	38.67 €	0.41%
	Insufficienza cardiaca	12.58 €	0.41%
	Insufficienza cardiaca congestizia	0.00 €	0.00%
	Polmonite	29.37 €	0.83%
	Ipotensione ortostatica	0.00 €	0.00%
	Vomito	0.43 €	2.07%
	Diarrea	0.00 €	0.00%
	Infezioni del tratto urinario	0.00 €	0.83%
	Cadute	0.00 €	0.00%
	Disidratazione	11.54 €	0.41%
Totale		92.58 €	
Comparatori			
Inotersen			
	AE	Costi annuali per il trattamento AE (€)	Probabilità per anno
	Blocco AV completo	60.81	0.89%
	Insufficienza cardiaca	39.83 €	1.79%
	Insufficienza cardiaca congestizia	39.83 €	1.79%
	Polmonite	46.43 €	1.79%
	Ipotensione ortostatica	3.16 €	1.79%
	Vomito	0.13 €	0.89%
	Diarrea	1.44 €	0.89%



	Infezioni del tratto urinario	0.00 €	0.89%
	Cadute	0.00 €	0.00%
	Disidratazione	54.78 €	2.68%
Totale		246.41 €	
Patisiran			
	AE	Costi annuali per il trattamento AE (€)	Probabilità per anno
	Blocco AV completo	113.36	2.03%
	Insufficienza cardiaca	36.87 €	2.03%
	Insufficienza cardiaca congestizia	36.87 €	2.03%
	Polmonite	42.98 €	2.03%
	Ipotensione ortostatica	2.92 €	2.03%
	Vomito	0.08 €	0.68%
	Diarrea	7.20 €	5.41%
	Infezioni del tratto urinario	0.00 €	0.00%
	Cadute	0.00 €	0.00%
	Disidratazione	11.30 €	0.68%
Totale		251.58 €	
Tafamidis			
	AE	Costi annuali per il trattamento AE (€)	Probabilità per anno
	Blocco AV completo	0.00	0.00%
	Insufficienza cardiaca	0.00 €	0.00%
	Insufficienza cardiaca congestizia	0.00 €	0.00%
	Polmonite	36.62 €	1.54%
	Ipotensione ortostatica	0.00 €	0.00%
	Vomito	0.00 €	0.00%
	Diarrea	0.00 €	0.00%



	Infezioni del tratto urinario	0.00 €	3.08%
	Cadute	0.00 €	0.00%
	Disidratazione	0.00 €	0.00%
Totale		36.62 €	
Vutrisiran			
	AE	Costi annuali per il trattamento AE (€)	Probabilità per anno
	Blocco AV completo	102.46	0.82%
	Insufficienza cardiaca	33.32 €	0.82%
	Insufficienza cardiaca congestizia	33.32 €	0.82%
	Polmonite	77.59 €	1.64%
	Ipotensione ortostatica	2.64 €	0.82%
	Vomito	0.00 €	0.00%
	Diarrea	0.00 €	0.00%
	Infezioni del tratto urinario	0.00 €	0.00%
	Cadute	45.42 €	1.64%
	Disidratazione	0.00 €	0.00%
Totale		294.75 €	
Fonte: Nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche; Tariffario DRG; EPAR Assessment (EMA);			

Risultati dell'analisi di impatto sul *budget*

L'analisi di impatto sul *budget* stima l'incremento dei costi associato all'introduzione di **eplontersen** nel trattamento dei pazienti con ATTRv-PN nel corso di tre anni (2026-2028).

La popolazione eleggibile cresce progressivamente, passando da **331 pazienti nel 2026** a **365 pazienti nel 2028**, con una media annua di **348 pazienti**.

- **Mercato senza eplontersen:** Il costo totale per il trattamento della popolazione senza il nuovo farmaco ammonta a **€358.583.708,36**, con una spesa media annua di **€119.527.902,79** e un costo medio mensile di **€9.960.658,57**.



- **Mercato con eplontersen:** Con l'introduzione del farmaco, il costo complessivo cresce leggermente, raggiungendo **€358.799.178,75** nel periodo considerato, con una media annua di **€119.599.726,25** e un costo mensile medio di **€9.966.643,85**

L'impatto sul *budget*, rappresentato dalla differenza tra i due scenari, risulta relativamente contenuto, con un incremento totale di **€215.470,39** in tre anni. L'aumento medio annuo è di **€71.823,46**, corrispondente a un impatto mensile medio di **€5.985,29**.

Questi risultati evidenziano che l'introduzione di eplontersen comporta un impatto finanziario pressochè neutro per il SSN, mantenendo la sostenibilità economica del trattamento nel contesto analizzato.

Tabella 6 – Costi totali Scenario 1 e 2

Year	Population	Market without eplontersen (€)	Market with eplontersen (€)	Budget Impact (€)
2026	331	111.263.740,40	111.338.461,58	74.721,18
2027	348	119.060.261,05	119.132.758,40	72.497,35
2028	365	128.259.706,91	128.327.958,77	68.251,86
Average	348	119.527.902,79	119.599.726,25	71.823,46
Total	-	358.583.708,36	358.799.178,75	215.470,39
Average monthly	-	9.960.658,57	9.966.643,85	5.985,29

La **Tabella 7** fornisce un'analisi dettagliata dell'impatto sul budget derivante dall'introduzione di eplontersen rispetto agli altri trattamenti per l'ATTRv-PN nel periodo 2026-2028. I dati confrontano il numero di pazienti trattati, i costi totali per farmaco e l'impatto economico complessivo (*Budget Impact*) in due scenari: *senza eplontersen* e *con eplontersen*.

2026

- **Scenario senza eplontersen:** Il trattamento principale è rappresentato da **vutrisiran** con **262 pazienti** e un costo di **€94.077.951,32**, seguito da **patisiran** (50 pazienti, **€13.510.446,39**), **inotersen** (6 pazienti, **€1.697.638,87**) e **tafamidis** (13 pazienti, **€1.977.703,82**).
- **Scenario con eplontersen:** Introduce **7 pazienti** trattati con **eplontersen**, con un costo di **€2.512.117,89**, riducendo il numero di pazienti trattati con **vutrisiran** (256 pazienti, **€91.923.494,42**). L'impatto economico netto (*Budget Impact*) è di **€2.512.117,89** per eplontersen, bilanciato da una riduzione di **€2.154.456,90** nei costi di vutrisiran e **€282.939,81** nei costi di inotersen.

2027

- **Scenario senza eplontersen:** **vutrisiran** rimane il trattamento dominante con **297 pazienti** e un costo di **€106.645.616,57**, seguito da **patisiran** (35 pazienti, **€9.457.312,47**) e **inotersen** (4 pazienti, **€1.131.759,25**), mentre **tafamidis** tratta **12 pazienti** con un costo di **€1.852.572,76**.



• **Scenario con eplontersen:** 18 pazienti trattati con **eplontersen** generano un costo di **€6.459.731,71**, mentre **vutrisiran** scende a **280 pazienti (€100.541.322,02)**. L'impatto sul budget per eplontersen è di **€6.459.731,71**, compensato da una riduzione di **€6.104.294,55** per vutrisiran e **€282.939,81** per inotersen.

2028

• **Scenario senza eplontersen:** **Vutrisiran** tratta **341 pazienti** per un costo totale di **€122.444.967,17**, seguito da **patisiran** (15 pazienti, **€4.053.133,92**) e **inotersen** (3 pazienti, **€848.819,44**), mentre **tafamidis** tratta 6 pazienti con un costo di **€912.786,38**.

• **Scenario con eplontersen:** 39 pazienti ricevono **eplontersen**, con un costo di **€13.996.085,38**, riducendo i pazienti trattati con **vutrisiran** a **341 pazienti (€122.444.967,17)**. L'impatto economico netto per eplontersen è di **€13.996.085,38**, bilanciato da una riduzione di **€13.644.893,70** nei costi di vutrisiran e **€282.939,81** nei costi di inotersen.

Media 2026-2028

• **Scenario senza eplontersen:** In media, **300 pazienti** sono trattati con **vutrisiran (€107.722.845,02)**, mentre gli altri trattamenti, inclusi **patisiran** (33,33 pazienti, **€9.006.964,26**) e **inotersen** (4,33 pazienti, **€1.226.072,52**), rimangono invariati con costi minori. **Tafamidis** tratta **10,33 pazienti** con un costo medio di **€1.572.020,99**.

• **Scenario con eplontersen:** Il numero medio di pazienti trattati con **eplontersen** è di **21,33**, con un costo medio di **€7.655.978,33**, riducendo il numero di pazienti trattati con **vutrisiran** a **279,67** e abbassando i costi di quest'ultimo a **€100.421.629,97**.

L'introduzione di **eplontersen** comporta un incremento di costo diretto per il suo utilizzo, con un impatto netto bilanciato dalla riduzione dei pazienti trattati con **vutrisiran**, che registra un significativo decremento dei costi. Gli altri trattamenti (**patisiran**, **inotersen** e **tafamidis**) rimangono sostanzialmente invariati in termini di utilizzo e impatto economico. In conclusione, l'introduzione di **eplontersen** nel trattamento per **ATTRv-PN** comporta un aumento limitato dei costi complessivi, bilanciato in parte da riduzioni nei costi associati ai trattamenti alternativi e nei costi accessori (monitoraggio ed eventi avversi). Questo scenario suggerisce un impatto sostenibile sul *budget* sanitario complessivo.

Tabella 7 – Risultati dell'analisi di *budget impact*

	Eplontersen	Vutrisiran	Patisiran	Inotersen	Tafamidis
2026					
Market without eplontersen					
Number of treated patients	0,00	262,00	50,00	6,00	13,00
Total cost (€)	0,00	94.077.951,32	13.510.446,39	1.697.638,87	1.977.703,82
Market with eplontersen					
Number of treated patients	7,00	256,00	50,00	5,00	13,00



Total cost (€)	2.512.117,89	91.923.494,42	13.510.446,39	1.414.699,06	1.977.703,82
Budget impact (€)	2.512.117,89	-2.154.456,90	0,00	-282.939,81	0,00
2027					
Market without eplontersen					
Number of treated patients	0,00	297,00	35,00	4,00	12,00
Total cost (€)	0,00	106.645.616,57	9.457.312,47	1.131.759,25	1.852.572,76
Market with eplontersen					
Number of treated patients	18,00	280,00	35,00	3,00	12,00
Total cost (€)	6.459.731,71	100.541.322,02	9.457.312,47	848.819,44	1.852.572,76
Budget impact (€)	6.459.731,71	-6.104.294,55	0,00	-282.939,81	0,00
2028					
Market without eplontersen					
Number of treated patients	0,00	341,00	15,00	3,00	6,00
Total cost (€)	0,00	122.444.967,17	4.053.133,92	848.819,44	912.786,38
Market with eplontersen					
Number of treated patients	39,00	303,00	15,00	2,00	6,00
Total cost (€)	13.996.085,38	108.800.073,47	4.053.133,92	565.879,62	912.786,38
Budget impact (€)	13.996.085,38	-13.644.893,70	0,00	-282.939,81	0,00
Average					
Market without eplontersen					
Number of treated patients	0,00	300,00	33,33	4,33	10,33
Total cost (€)	0,00	107.722.845,02	9.006.964,26	1.226.072,52	1.572.020,99
Market with eplontersen					
Number of treated patients	21,33	279,67	33,33	3,33	10,33
Total cost (€)	7.655.978,33	100.421.629,97	9.006.964,26	934.132,71	1.572.020,99
Budget impact (€)	7.655.978,33	-7.301.215,05	0,00	-282.939,81	0,00

Analisi di sensibilità deterministica

Questa tabella riporta un'analisi di sensibilità univariata che valuta l'impatto della variazione dei principali parametri clinici ed economici sui risultati complessivi dell'**impatto sul budget**. Ogni parametro viene analizzato considerando un valore base (**Base Case Value**), un limite inferiore (**Lower Bound Value**) e un limite superiore (**Upper Bound Value**).



Inoltre, vengono indicati i valori dell'impatto sul *budget* ai limiti inferiori (**Lower Bound BI**) e superiori (**Upper Bound BI**), insieme alla differenza tra questi due scenari.

Parametri Principali Analizzati

1. Prevalenza di ATTRv-PN:

- La variazione tra i limiti inferiori e superiori della prevalenza ha un impatto significativo sull'impatto sul *budget*, con una differenza di **€58.468** tra il valore inferiore (**€48.309**) e il superiore (**€106.777**).

2. Proporzione di pazienti ATTRv-PN con stadio 1 o 2 della malattia:

- Questo parametro mostra un'elevata sensibilità, con una differenza di **€53.953** tra il limite inferiore (**€34.765**) e il superiore (**€88.717**).

3. Costo totale del monitoraggio per anno:

- Il monitoraggio ha un'influenza limitata, con una differenza di soli **€1.603** tra i due limiti (**€75.445 - €73.842**).

4. Tassi di eventi avversi (AE rate):

- I tassi di eventi avversi specifici per farmaci come vutrisiran, eplontersen e inotersen mostrano impatti marginali sul *budget*:
 - **Blocco atrioventricolare completo per vutrisiran**: Differenza di **€480**.
 - **Polmonite per vutrisiran**: Differenza di **€364**.
 - **Caduta per vutrisiran**: Differenza di **€213**.
 - **Polmonite per eplontersen**: Differenza di **€161**.
 - **Disidratazione per eplontersen**: Differenza di **€63**.
 - **Insufficienza cardiaca per inotersen**: Differenza di **€31**.

5. Costi degli eventi avversi (AE cost):

- I costi associati agli eventi avversi, come blocco atrioventricolare completo, polmonite, cadute e insufficienza cardiaca congestizia, hanno un effetto limitato sull'impatto complessivo sul *budget*:
 - **Blocco atrioventricolare completo**: Differenza di **€316**.
 - **Polmonite**: Differenza di **€239**.
 - **Cadute**: Differenza di **€213**.
 - **Insufficienza cardiaca congestizia**: Differenza di **€187**.

6. Tassi di eventi avversi per inotersen:

- Gli eventi avversi per **inotersen** (disidratazione, insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione ortostatica, diarrea) hanno un impatto minimo, con differenze massime di:
 - **Disidratazione**: **€43**.
 - **Ipotensione ortostatica**: **€2**.
 - **Diarrea**: **€1**.

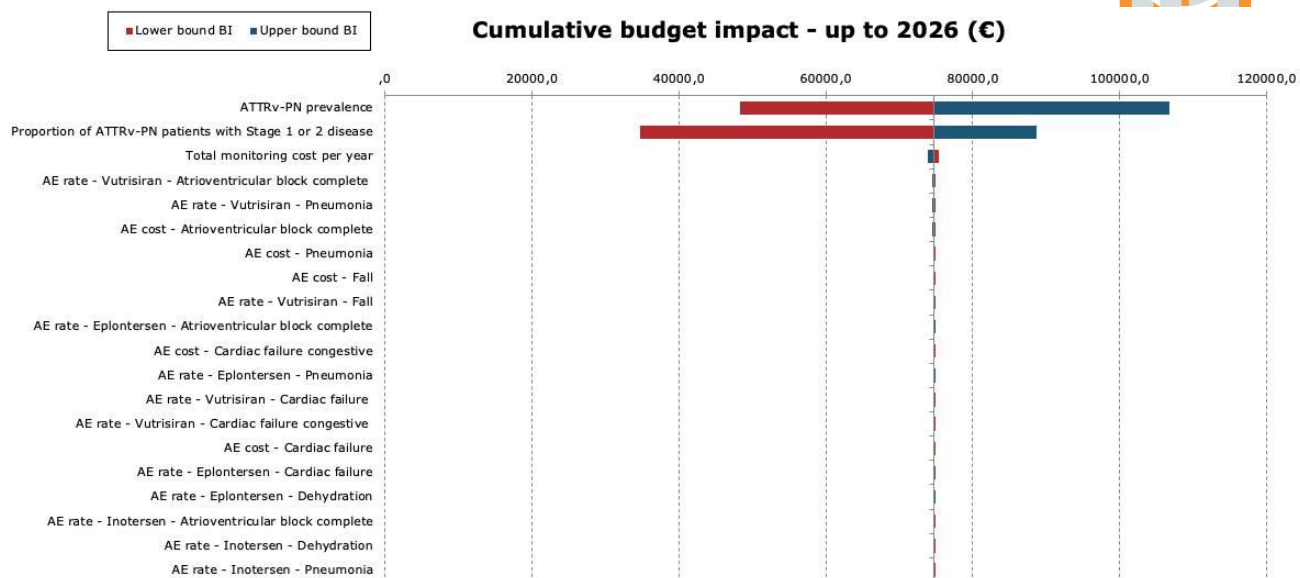


L'analisi di sensibilità evidenzia che i parametri clinici con **maggiore impatto** sul *budget* sono la **prevalenza di ATTRv-PN** e la **proporzione di pazienti con stadio 1 o 2 della malattia**, che presentano le variazioni più significative. Al contrario, i costi e i tassi di eventi avversi hanno un **effetto marginale**, con differenze generalmente inferiori a **€1.000**. Questo suggerisce che i risultati dell'analisi di *budget* sono influenzati principalmente dai **parametri epidemiologici**, mentre i costi legati alla gestione degli eventi avversi esercitano un impatto minimo.

BOZZA



Figura 2 – Analisi di sensibilità deterministica



BOZZA



Analisi di costo-efficacia

Nella Tabella 8 sono riportate sinteticamente le principali caratteristiche dell'analisi di costo-efficacia condotta a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo per la specialità medicinale Wainzua® (eplontersen) nel trattamento di pazienti adulti con amiloidosi da transtiretina ereditaria in stadio FAP 1 e 2. Considerando la sovrapponibilità dei parametri di efficacia relativi alle opzioni di trattamento rappresentate dalla classe dei *TTR silencers* (inotersen, patisiran e vutrisiran), la valutazione di costo-efficacia sviluppata e descritta all'interno di questo paragrafo ha previsto la comparazione esclusiva di eplontersen con il farmaco vutrisiran, poiché esso rappresenterà verosimilmente lo standard di cura per la condizione oggetto d'analisi ed è il più recente in termini di ammissione alla rimborsabilità.

Tabella 8 - Descrizione sintetica dello studio farmaco-economico

Descrizione	
Prospettiva	L'analisi considera la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).
Farmaco in domanda	Oligonucleotide antisense indicato per il trattamento della polineuropatia dell'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina negli adulti.
Comparatori/strategie di trattamento	L'analisi prevede come comparatore il <i>TTR silencer</i> Amvuttra® (vutrisiran), indicato per il trattamento dell'ATTRv in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.
Orizzonte temporale	Nello scenario di riferimento (<i>base-case</i>), l'analisi considera un orizzonte temporale di 20 anni.
Tasso di sconto	Il modello considera un tasso di sconto annuale pari al 3,0% per i costi e gli <i>outcome</i> sanitari.
Modello utilizzato	È stato utilizzato un modello di costo-utilità strutturato in Microsoft Excel®.
Popolazione	Pazienti adulti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina.
Fonte dati di efficacia	La valorizzazione dei parametri di efficacia considerati all'interno dell'analisi è stata effettuata facendo riferimento alle pubblicazioni scientifiche relative ai trial clinici randomizzati, disponibili nella letteratura internazionale.
Fonte dati utilità	La valorizzazione dei parametri di utilità considerati all'interno dell'analisi è stata effettuata facendo riferimento allo studio di Coelho.
Fonte dati di costo	La valorizzazione dei parametri di costo considerati all'interno dell'analisi è stata realizzata facendo riferimento ai prezzi <i>ex-factory</i> al netto degli sconti di legge dei farmaci attualmente utilizzati nella pratica clinica, individuati all'interno delle liste di trasparenza AIFA per i farmaci in classe H. Per i costi di monitoraggio è stato utilizzato il Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. Per la gestione degli eventi avversi è stato fatto riferimento al Tariffario delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG). Per quanto concerne gli altri parametri è stato fatto riferimento alla letteratura scientifica internazionale.



Assunzioni	Il modello ha previsto la comparazione esclusiva con vutrisiran, poiché rappresenterà lo standard di cura della condizione oggetto d'analisi, oltre ad essere la terapia farmacologica di più recente autorizzazione alla rimborsabilità; La somministrazione sottocutanea ed il relativo insegnamento alla somministrazione della terapia di eplontersen non viene considerato tra le voci di costo in quanto compresa nell'ambito della prima visita effettuata dai pazienti; Popolazione: coerentemente con la metodologia dell'analisi di costo-utilità basata su modelli markoviani si è assunta una coorte ipotetica pari a 1.000 individui per i vari bracci di trattamento considerati nel modello; Mortalità: poiché nello studio NEURO-TTTransform è stato osservato un numero ridotto di morti, è poco significativo definire l'effetto di eplontersen sulla mortalità ed utilizzare i dati nel modello, Per tale motivo si è deciso di utilizzare gli stati di salute indipendentemente dalla mortalità.
Risultati	La presente analisi di costo-efficacia mostra che i trattamenti considerati, eplontersen e vutrisiran, non hanno un differenziale in termini di anni di vita guadagnati (LYs:9,674). Tuttavia, tenendo in considerazione il differenziale in termini di QALYs, eplontersen risulta essere dominante rispetto a vutrisiran essendo associato ad un numero maggiore di QALYs (6,858) con un differenziale di +0,079 rispetto a vutrisiran. Inoltre, considerando i costi inferiori registrati per eplontersen, tale terapia risulta essere una strategia <i>cost-saving</i> rispetto al suo comparatore. Poiché, nell'orizzonte temporale esaminato, le alternative incluse nell'analisi non mostrano un impatto diretto sulla mortalità dei pazienti, non si osservano differenze negli anni di vita guadagnati nella comparazione tra eplontersen e vutrisiran
Tipologia di analisi di sensibilità	Il modello ha incluso la realizzazione di un'analisi di sensibilità, sia deterministica che probabilistica, per la determinazione dell'incertezza caratterizzante i parametri considerati. Mediante tale analisi è stato possibile individuare i <i>driver</i> considerati il cui scostamento comporta un impatto significativo sui risultati ottenuti rispetto al <i>base-case</i>.

Metodi

Prospettiva dell'analisi farmacoeconomica

Per la realizzazione dell'analisi è stato utilizzato un modello di costo-utilità considerando un orizzonte temporale di 20 anni nello scenario di riferimento (*base-case*).

Popolazione

Il modello di costo-efficacia considera una popolazione di pazienti adulti affetti da polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina (coorte ipotetica pari a 1.000 individui).

Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi

Nell'analisi di costo-efficacia, Amvuttra® (vutrisiran) è stato l'unico comparatore utilizzato. Vutrisiran è una formulazione siRNA indicata per il trattamento dell'ATTRv-PN. Questo farmaco agisce silenziando il gene TTR, riducendo



così la produzione della proteina transtiretina mutata che causa l'amiloidosi. Vutrisiran viene somministrato mediante un'iniezione sottocutanea ogni tre mesi, riducendo la frequenza delle somministrazioni. Il modello di costo-utilità considera un "cycle length" di 4 settimane, in base alle quali vengono riproporzionate le posologie dei trattamenti farmacologici.

Tabella 9 - Comparatori (terapie farmacologiche)

Indicazione/ popolazione	Sotto- Descrizione	Principio attivo (Denominazione INN)	Specialità	Posologia (RCP; real wordl)
È indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi ATTRv) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.	25 mg soluzione iniettabile uso sottocutaneo 0,5 ml (50 mg/ml) – 1 siringa preimpita	vutrisiran	Ogni siringa preimpita contiene vutrisiran sodico equivalente a 25 mg di vutrisiran in 0,5 mL di soluzione.	La dose raccomandata di Amvuttra è di 25 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 3 mesi.

Orizzonte temporale

Nello scenario di riferimento (base-case), l'analisi considera un orizzonte temporale di 20 anni.

Tasso di sconto

Per considerare il valore temporale dei risultati del modello, è stato applicato un tasso di sconto del 3% sia ai costi che alle utilità.

Descrizione del modello

Il modello farmacoeconomico si basa su un'analisi comparativa tra eplontersen e l'alternativa terapeutica attualmente utilizzata, vutrisiran, nella gestione dei pazienti affetti da ATTRv con polineuropatia in stadio FAP 1 o 2. Al fine di realizzare l'analisi di costo-utilità, sono stati calcolati i costi incrementali ed i QALY per i pazienti trattati con eplontersen, rispetto a vutrisiran, sulla base di un modello di Markov che ha considerato un orizzonte temporale di 20 anni. L'analisi ha preso in considerazione il modello global precedentemente sviluppato da Fiecon adattato al contesto sanitario italiano.

Sulla base del modello di Markov, è stata considerata una coorte ipotetica di 1.000 pazienti, mentre gli stati di salute sono stati definiti in base ai Coutinho (FAP) stage. Tale classificazione, basata su ampi studi osservazionali sulla popolazione di pazienti portoghesi, prevede la suddivisione della malattia in 3 stadi, in relazione alla capacità di camminare:

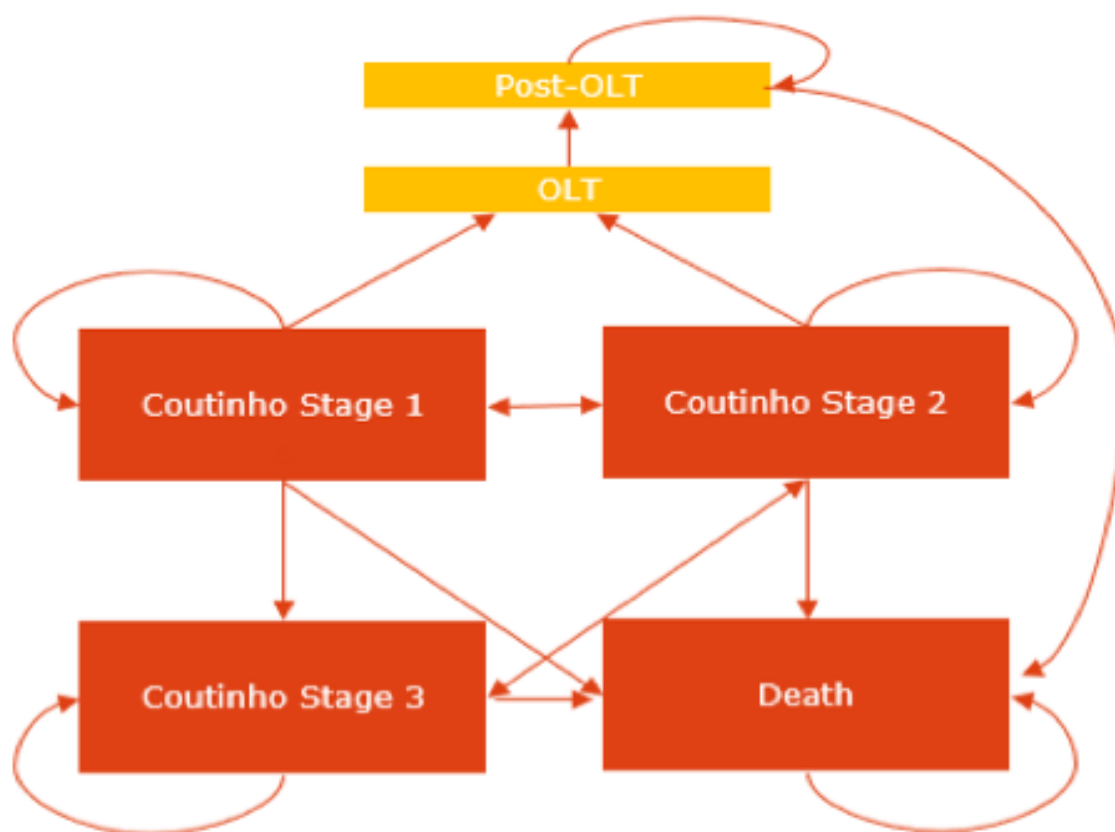
- Nello stadio FAP 1 si identificano pazienti sintomatici con una totale capacità di deambulazione;
- Nello stadio FAP 2 si identificano pazienti che necessitano ausili per la deambulazione;



- Nello stadio FAP 3 si identificano pazienti che richiedono il ricorso alla sedia a rotelle.

I pazienti presi in esame all'interno del modello transitano attraverso gli stadi 1, 2 e 3 della scala Coutinho. Inoltre, all'interno dell'analisi, vengono inclusi due ulteriori stati di salute: il trapianto di fegato ed il post-trapianto di fegato (stati esclusi dal caso-base dell'analisi). Il *"cycle length"* considerato dal modello è di 4 settimane. L'efficacia clinica del trattamento oggetto d'analisi e del suo comparatore è stimata attraverso le probabilità di transizione relative al passaggio dei pazienti nei diversi stati di salute. L'efficacia si basa su dati provenienti da trial clinici, precedenti report HTA e sullo studio clinico di fase III NEURO-TTRansform. Le voci di costo considerate nel modello includono: i costi di acquisizione, i costi relativi agli stati di salute ed agli eventi avversi, nonché i costi successivi al trattamento. Per quanto concerne i valori di utilità associati agli stati di salute, è stato preso come riferimento lo studio NEURO-TTRansform e la letteratura scientifica pubblicata. Il modello prevede, in aggiunta, una stima dell'incertezza valutata attraverso un'analisi di sensibilità deterministica ed una probabilistica. È stato applicato un tasso di sconto pari al 3%, sia per i costi che per i QALY, in linea con la letteratura disponibile (linee guida TLV – ISPOR).

Figura 3 – Struttura del modello





Input del modello

I parametri del modello sono stati inclusi considerando i dati disponibili nella letteratura scientifica che hanno reso possibile la realizzazione di una comparazione tra le strategie farmacologiche considerate nella presente analisi. In particolare, la fonte principale da cui si sono tratti i dati di efficacia del modello è stata il *trial* clinico NEURO-TTRansform (12). Per quanto concerne la stima delle risorse assorbite dall'erogazione dei trattamenti in esame, il modello considera le seguenti categorie:

Probabilità di transizione (13)

L'efficacia clinica del trattamento con eplontersen ed il comparatore viene rilevata dalle transizioni tra gli stati di salute. Le probabilità di transizione tra di essi si basano sui dati ottenuti dallo studio NEURO-TTRansform, nonché sulle diverse fonti di letteratura pubblicate.

Nella Tabella 10 sono riportate le probabilità di transizione utilizzate nel modello di costo-efficacia.

Tabella 10 - Probabilità di transizione del modello

Probabilità di transizione	Valore basale [SoC in Italia]	Valore farmaco in domanda
Coutinho stage 1	97.7%	98.8%
Da Coutinho stage 1 a Coutinho stage 2	2.3%	1.2%
Da Coutinho stage 1 a Coutinho stage 3	0.0%	0.0%
Da Coutinho stage 1 a trapianto di fegato	0.0%	0.0%
Da Coutinho stage 1 a post-trapianto di fegato	0.0%	0.0%
Coutinho stage 2	90.0%	90.0%
Da Coutinho stage 2 a Coutinho stage 1	9.5%	9.0%
Da Coutinho stage 2 a Coutinho stage 3	0.5%	1.0%
Da Coutinho stage 2 a trapianto di fegato	0.0%	0.0%
Da Coutinho stage 2 a post-trapianto di fegato	0.0%	0.0%
Coutinho stage 3	86.8%	0.0%
Da Coutinho stage 3 a Coutinho stage 2	13.2%	100.0%
Da Coutinho stage 3 a trapianto di fegato	0.0%	0.0%
Da Coutinho stage 3 a post-trapianto di fegato	0.0%	0.0%

Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico (13)*



Nell'analisi comparativa del modello tra eplontersen e vutrisiran, l'estrapolazione dei dati di efficacia oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico, o dopo la sospensione del trattamento, è stata effettuata utilizzando specifiche metodologie per garantire una valutazione accurata della persistenza dell'effetto terapeutico. Per entrambi i trattamenti, eplontersen e vutrisiran, i dati clinici sono stati proiettati oltre il periodo di osservazione dello studio NEURO-TTTransform adottando un approccio "*last observation carried forward*" (LOCF), assumendo che i pazienti mantengano lo stato di salute osservato nell'ultima visita disponibile. Sono stati esplorati anche scenari alternativi, come l'assunzione che i pazienti restino nello stesso stato di salute senza ulteriori transizioni o che la probabilità di transizione (TP) sia calcolata come media tra il basale e l'ultimo *cut-off* disponibile. Le probabilità di transizione tra gli stadi di Coutinho sono state derivate dai punteggi Norfolk QoL-DN TQoL, poiché lo stadio Coutinho non è stato misurato in modo continuativo nel *trial* NEURO-TTTransform.

- Stadio 1: QoL-DN TQoL ≥ 2.6 e < 54
- Stadio 2: QoL-DN TQoL ≥ 54 e < 91
- Stadio 3: QoL-DN TQoL ≥ 91

Pertanto, le probabilità di transizione per eplontersen sono state derivate dai dati del *trial* NEURO-TTTransform, con periodi di analisi specifici (*baseline* – settimana 35, settimana 35 – settimana 66, settimana 66 – settimana 85). Le transizioni sono state convertite in probabilità a 4 settimane in modo tale da essere coerenti con il cycle length del modello, e sono state applicate restrizioni per l'analisi escludendo i pazienti senza dati completi o con punteggi al di fuori delle soglie predefinite. Il modello, dunque, utilizza i punteggi Norfolk QoL-DN TQoL per derivare le probabilità di transizione tra gli stadi della malattia, applicando esclusioni e conversioni temporali per adattarsi al ciclo del modello e alla disponibilità dei dati.

Le TP per vutrisiran sono state determinate attraverso confronti indiretti (ITC) con eplontersen, utilizzando un modello lineare per estrapolare i dati ai punti temporali rilevanti. I punteggi Norfolk QoL-DN TQoL sono stati utilizzati per derivare le probabilità di transizione tra gli stadi della malattia, e il metodo per applicare i risultati ITC è stato validato in un *Advisory Board* composto da clinici esperti.

Le transizioni, pertanto, sono state determinate utilizzando i punteggi Norfolk QoL-DN TQoL dai periodi baseline, settimana 35 e settimana 66. I punteggi Norfolk QoL-DN TQoL raccolti al baseline e alla settimana 35 sono stati estrapolati alla settimana 39, mentre quelli dalla baseline alla settimana 66 sono stati estrapolati alla settimana 80. Questa estrapolazione è stata effettuata utilizzando un modello lineare che ha permesso di prevedere i valori nelle settimane 39 e 80. Le variazioni medie nei punteggi QoL-DN TQoL riportate nell'ITC sono state applicate ai dati estrapolati per generare degli pseudo-IPD (dati individuali dei pazienti) per vutrisiran. Per allinearsi con i punti temporali utilizzati per le TP di eplontersen, questi pseudo-IPD sono stati poi interpolati indietro alle settimane 35 e 66. I punteggi sono stati quindi convertiti in matrici di transizione utilizzando i cut-off Norfolk QoL-DN TQoL definiti da Faria et al. 2023. Il metodo per applicare i risultati ITC agli IPD di eplontersen è stato validato durante un *Advisory Board* a dicembre 2023, che ha concluso che l'approccio utilizzato per stimare le TP basato sui dati del NEURO-TTTransform/NEURO-TTR IPD è ottimale e in linea con le valutazioni precedenti.

Il tempo di sospensione del trattamento (TTD) per quanto riguarda eplontersen è stato modellato utilizzando dati individuali dei pazienti (IPD) e curve parametriche Kaplan-Meier (KM), selezionate sulla base dei criteri di informazione bayesiana (BIC) e Akaike (AIC), secondo le linee guida NICE e CADTH. Per vutrisiran, in assenza di dati IPD specifici, il TTD è stato allineato a quello di eplontersen, assumendo una similarità nei comportamenti di trattamento. L'effetto



terapeutico è stato considerato persistente, ma potenzialmente soggetto a un declino modellato attraverso curve parametriche, riflettendo realisticamente la durata dell'effetto del trattamento nel tempo, anche oltre la fine del periodo di osservazione clinica. Nel complesso, l'approccio adottato per l'analisi comparativa tra eplontersen e vutrisiran consente di ottenere una stima robusta e affidabile dell'efficacia clinica, garantendo che la persistenza degli effetti terapeutici sia adeguatamente rappresentata anche oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico.

Valori di utilità per stato di salute

Ai fini della realizzazione dell'analisi sono stati considerati dei parametri di utilità associati agli stati di salute che costituiscono il modello di Markov. Tali parametri si riferiscono all'utilità ottenibile dai pazienti in caso di risposta al trattamento farmacologico nei diversi stati di salute ed alla disutilità derivante dalla comparsa degli eventuali eventi avversi. In particolare, le disutilità associate al trattamento sono derivate dagli studi di Coelho T. et al. (2021) e di *Ionis Pharmaceuticals* (2019). Per quanto concerne la riduzione di utilità associata a:

- Blocco atrio-ventricolare, vomito ed infezioni del tratto urinario, è stata presa in considerazione come ulteriore fonte quella del NICE TA312;
- Insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, è stata presa in considerazione come ulteriore fonte lo studio di Briggs et al. (2016);
- Polmonite e diarrea, è stata presa in considerazione come ulteriore fonte quella del NICE TA767;
- Ipotensione ortostatica e sincope, è stata presa in considerazione come ulteriore fonte lo studio di Jowett et al. (2022);
- Cadute e disidratazione, è stata presa in considerazione come ulteriore fonte lo studio di McEwan et al. (2020).

I valori utilizzati sono riportati in Tabella 11.

Tabella 11 - Utilità per stato di salute del modello

Stato di salute	Valore utilità	Fonte bibliografica
Coutinho stage 1	0.74	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTTransform)
Coutinho stage 2	0.60	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTTransform)
Coutinho stage 3	0.41	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTTransform)
Trapianto di fegato	0.00	Ratcliffe et al., 2002
Post-trapianto di fegato	0.00	Patisiran CADTH
Evento avverso	Valore disutilità	
Blocco atrio-ventricolare	0.29	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTTransform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); NICE TA312



Insufficienza cardiaca	0.06	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); Briggs et al., 2016
Insufficienza cardiaca congestizia	0.09	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); Briggs et al., 2016
Polmonite	0.01	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); NICE TA767
Ipotensione ortostatica	0.03	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); Jowett et al., 2022
Vomito	0.05	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); NICE TA312
Diarrea	0.00	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); NICE TA767
Sincope	0.10	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); Jowett et al., 2022
Infezioni del tratto urinario	0.10	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); NICE TA312
Cadute	0.15	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform) ; Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); McEwan et al., 2020
Disidratazione	0.05	Coelho T et al., 2021 (NEURO-TTRansform); Ionis Pharmaceuticals (NEURO-TTR); McEwan et al., 2020

Dati di consumo di risorse e di costo

Per la misurazione della costo-efficacia associata all'erogazione del trattamento oggetto di analisi, sono stati estrapolati dalla letteratura scientifica internazionale riguardante il setting sanitario italiano i dati di costo utilizzati per la determinazione dei driver di assorbimento delle risorse. L'intervallo temporale considerato nell'analisi è pari a 20 anni. La prospettiva considerata è quella del SSN, per cui non sono stati considerati i costi indiretti (perdite di produttività del



paziente, del *caregiver*, etc.). È stato considerato un costo di acquisizione di eplontersen pari a € 29.857,71/unità, invece per vutrisiran è stato riportato il costo di acquisizione pari a € 89.573,13 (Tabella 12).

Per quanto riguarda i costi di somministrazione e del relativo addestramento alla somministrazione dei rispettivi farmaci, essi sono stati stimati pari a € 0,00 in quanto compresi nell'ambito della prima visita effettuata dai pazienti. Inoltre, relativamente ai costi associati ad altre risorse sanitarie, non sono stati previsti costi di monitoraggio per i trattamenti oggetto d'analisi. I costi relativi agli stadi di Coutinho sono stati estrapolati facendo riferimento all'opinione di esperti medici nel campo della condizione oggetto di analisi. La valorizzazione dei driver è stata effettuata utilizzando le tariffe del nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche e della lista dei DRG (*Diagnosis-Related Group*). Nello specifico, considerando gli interventi inerenti alla polineuropatia, a disturbi gastrointestinali, alle aritmie cardiache, alle disfunzioni della vescica e ai problemi oculari, i costi di gestione degli stadi di salute Coutinho stage 1, 2 e 3 considerati nell'analisi sono rispettivamente 41,36 €, 117,79 € e 479,21 € l'anno indipendentemente dalla terapia utilizzata.

Tabella 12 - Costi unitari delle risorse (prospettiva SSN)

Risorse	Costo unitario	Fonte bibliografica
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)		
Trattamento farmacologico [eplontersen]		
Farmaco	29 857.71€	Assunzione
Somministrazione	0.00 €	SoB Physician Services
Trattamento farmacologico [vutrisiran]		
Farmaco	89 573.13 €	Liste di trasparenza AIFA
Somministrazione	0.00 €	SoB Physician Services
Altre risorse sanitarie per eplontersen		
Monitoraggio	N/A	-
Altre risorse sanitarie per vutrisiran		
Monitoraggio	N/A	-



Assunzioni

Tabella 13 - Assunzioni dell'analisi

Assunzione	Giustificazione	Fonte
Comparazione esclusiva con vutrisiran	Considerando la comparabilità tra i parametri di efficacia della classe dei TTR silencers (inotersen, patisiran e vutrisiran), l'analisi ha previsto la comparazione unica con vutrisiran in quanto rappresenterà lo standard di cura per la condizione di salute in oggetto ed è la terapia farmacologica di più recente ammissione alla rimborsabilità [56]	Expert opinion
Il costo di somministrazione sottocutanea dei farmaci eplontersen e vutrisiran viene stimato pari a € 0,00.	Poiché la somministrazione sottocutanea dei farmaci eplontersen e vutrisiran è inclusa nella prima visita svolta dal paziente, non sono previsti costi associati alla stessa. Inoltre, entrambi prevedono l'autosomministrazione.	Expert opinion
Popolazione	Si è assunta una coorte ipotetica pari a 1.000 pazienti per i vari bracci di trattamento.	[14]
Tasso di sconto	È stato considerato un tasso di sconto per i costi e gli outcome (LYs e QALYs) pari al 3%.	14]

Output del modello

I risultati del modello vengono rappresentati sotto forma di: costi incrementali, QALY incrementali, LYs incrementali ed in termini di rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER).

Validazione e calibrazione del modello*

Il braccio del modello che descrive la storia naturale della malattia nel contesto assistenziale italiano SC in Italia deve essere validato esternamente, almeno rispetto ai dati epidemiologici italiani di prevalenza, incidenza e mortalità. Per la validazione del modello si richiede di far riferimento alle best-practices individuate dall'ISPOR (Eddy et al. 2012) e di presentare il confronto tra gli output del modello e i dati reali italiani. Nell'adattamento del modello alla realtà italiana, laddove necessario, deve essere previsto un processo di calibrazione (es. aggiustando i parametri del modello legati a prevalenza, incidenza e mortalità della condizione patologica considerata, caratteristiche della popolazione target e distribuzione delle diverse sottopopolazioni, percorsi diagnostico-terapeutici, etc.).



La bontà di adattamento del modello ai dati osservati deve essere valutata mediante diagnostiche analitiche. Si chiede, infine, di discutere i risultati ottenuti, commentando e giustificando l'eventuale scostamento degli output del modello rispetto ai dati italiani presi a target.

Il modello sviluppato per l'analisi del costo-utilità di eplontersen rispetto a vutrisiran è stato validato e calibrato seguendo le best practices del settore individuate dall'ISPOR (Eddy et al. 2012) e utilizzando dati e metodologie riconosciuti a livello internazionale. In particolare, il modello è stato sottoposto a una validazione esterna da parte di esperti clinici ed economisti durante un *advisory board* tenutosi il 15 dicembre 2023. Gli esperti hanno esaminato e confermato la correttezza della struttura del modello, le ipotesi chiave e i metodi utilizzati per stimare le probabilità di transizione e altri parametri critici. Inoltre, è stato condotto un rigoroso controllo di qualità interno, che ha incluso la verifica dei risultati attraverso test con valori di input estremi per assicurarsi che il modello rispondesse come previsto. La calibrazione del modello è stata effettuata utilizzando dati del *trial* NEURO-TTRansform per eplontersen e dati di confronto derivati da studi pubblicati e da confronti indiretti di trattamenti (ITC) per vutrisiran. Questi dati hanno permesso di garantire che le proiezioni del modello fossero coerenti con le osservazioni cliniche e le aspettative terapeutiche. Complessivamente, il modello si è dimostrato robusto, con i risultati che sono rimasti stabili anche sotto diverse analisi di sensibilità deterministiche e probabilistiche, confermando l'affidabilità delle stime prodotte per l'efficacia e il profilo di costo-efficacia di eplontersen rispetto a vutrisiran.

BOZZA



Risultati dell'analisi costo-efficacia

La Tabella 14 riporta i risultati dell'analisi di costo-efficacia che considera un orizzonte temporale di 20 anni stratificati per driver di costo. In particolare, viene mostrata un'analisi comparativa dei costi dei trattamenti con eplontersen e vutrisiran suddivisi per stato di salute secondo la scala di Coutinho.

In Tabella 15.a sono riportati i risultati per l'orizzonte temporale considerato in termini di *outcome* espressi come LYs e QALYs. Per quanto concerne i LYs, entrambe le alternative sviluppano 9,674 LYs, e dunque questo parametro non comporta un differenziale nel confronto. Invece, riguardo ai QALYs, eplontersen è la strategia associata al livello di utilità sviluppata dal paziente più elevata (6,858) con un differenziale di +0,079 nel confronto con vutrisiran. Ciò comporta, considerando i risultati in termini di risorse assorbite, la determinazione di un profilo *cost-saving* (dominanza: maggiori *outcome* e minori costi) di eplontersen nel confronto con vutrisiran.

Tabella 14 - Costi per stato di salute del modello

Stato di salute del modello	Risorse consumate	Costo totale per stato di salute del modello	
		Eplontersen	Vutrisiran
Coutinho Stage 1	Trattamento farmacologico		
	Farmaco	2.761.960 €	2.595.135 €
	Somministrazione	0 €	0 €
	Altre risorse sanitarie		
	Monitoraggio	N/A	N/A
	Altre risorse (prospettiva Società)	N/A	N/A
Coutinho Stage 2	Trattamento farmacologico		
	Farmaco	395.239 €	620.244€
	Somministrazione	0 €	0 €
	Altre risorse sanitarie		
	Monitoraggio	N/A	N/A
	Altre risorse sanitarie (prospettiva Società)	N/A	N/A



Coutinho Stage 3	Trattamento farmacologico		
	Farmaco	2.305 €	2.146 €
	Somministrazione	0 €	0 €
	Altre risorse sanitarie		
	Monitoraggio	N/A	N/A
	Altre risorse (prospettiva Società)	N/A	N/A

Tabella 15.a Risultati dell'analisi di costo-efficacia (caso base)

Valori attesi scontati – caso base (prospettiva SSN)	Prodotto	Comparatore	Differenza
	Eplontersen [A]	Vutrisiran [B]	[Δ=A-B]
Costi totali	3.159.505 €	3.217.525 €	-58.021 €
Anni di vita	9,674	9,674	0,000
QALY	6,858	6,779	0,079
ICER			Dominanza

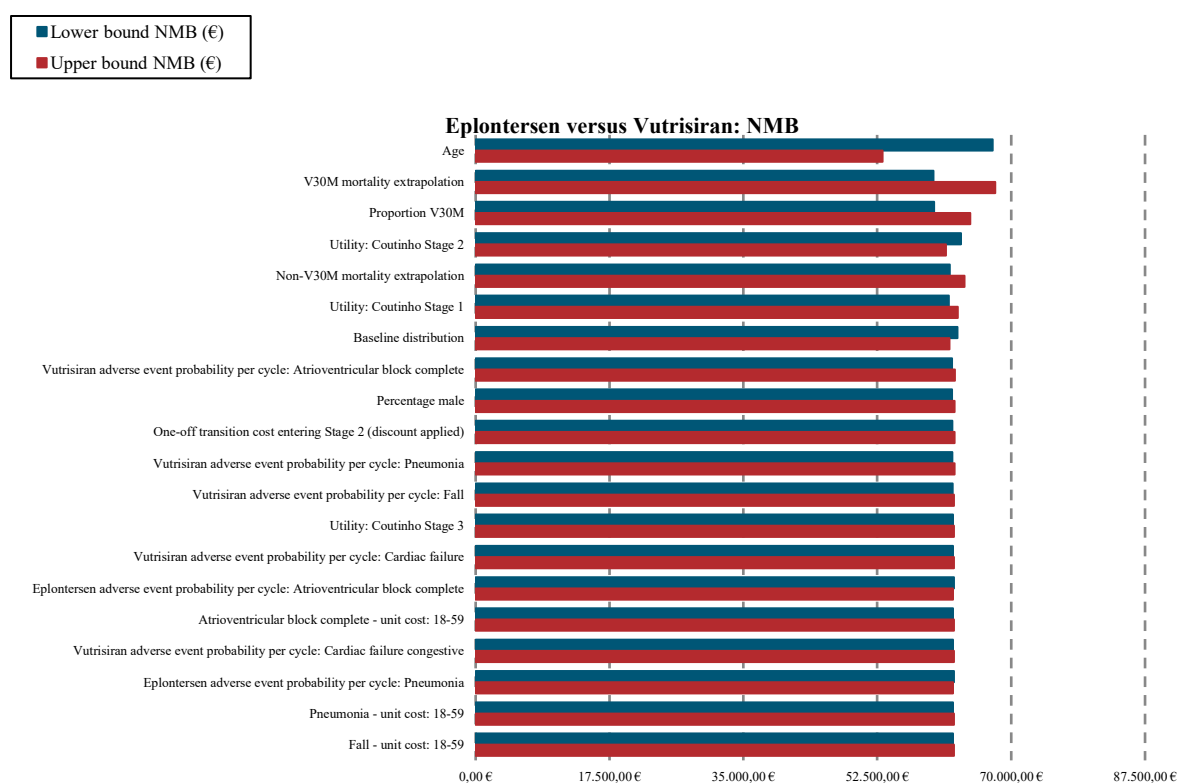
Analisi di sensibilità

Per valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di costo-efficacia, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica univariata (OWSA). In questa analisi, è stato ipotizzato un grado di incertezza del 10% sui parametri inclusi nel modello economico. L'obiettivo principale di questa analisi è stato individuare quali parametri, variando entro questo range di incertezza, influenzassero maggiormente i risultati rispetto al base-case. Nella Figura E.2.2, i risultati hanno evidenziato che i parametri relativi all'età dei pazienti con ATTRv-PN e la probabilità di sopravvivenza o decesso a 30 mesi sono quelli che determinano le variazioni più significative in termini di *net monetary benefit*. Il beneficio monetario netto (NMB) è una statistica sintetica che rappresenta il valore di un intervento in termini monetari quando è nota una soglia di disponibilità a pagare per un'unità di beneficio (ad esempio una misura di esito sanitario o un QALY). L'uso dell'NMB rapporta sia gli esiti sanitari sia l'uso delle risorse ai costi, con il risultato che si possono fare confronti senza l'uso di rapporti (come negli ICER).



Il NMB è calcolato come (beneficio incrementale * threshold; 50.000 €/QALY) - costo incrementale. L'NMB incrementale misura la differenza di NMB tra interventi alternativi; un NMB incrementale positivo indica che l'intervento è conveniente rispetto all'alternativa alla data soglia di disponibilità a pagare. In questo caso il costo per ottenere il beneficio è inferiore all'importo massimo che il decisore sarebbe disposto a pagare per questo beneficio. Per quanto riguarda l'età dei pazienti, l'intervallo di variazione dei risultati oscilla tra un limite superiore di € 52.957 e un limite inferiore di € 66.962. Analogamente, la variazione della probabilità di sopravvivenza o decesso dei pazienti con mutazione V30M comporta un range di oscillazione tra € 59.356 e € 67.331.

Figura 4 – Analisi di sensibilità deterministica univariata

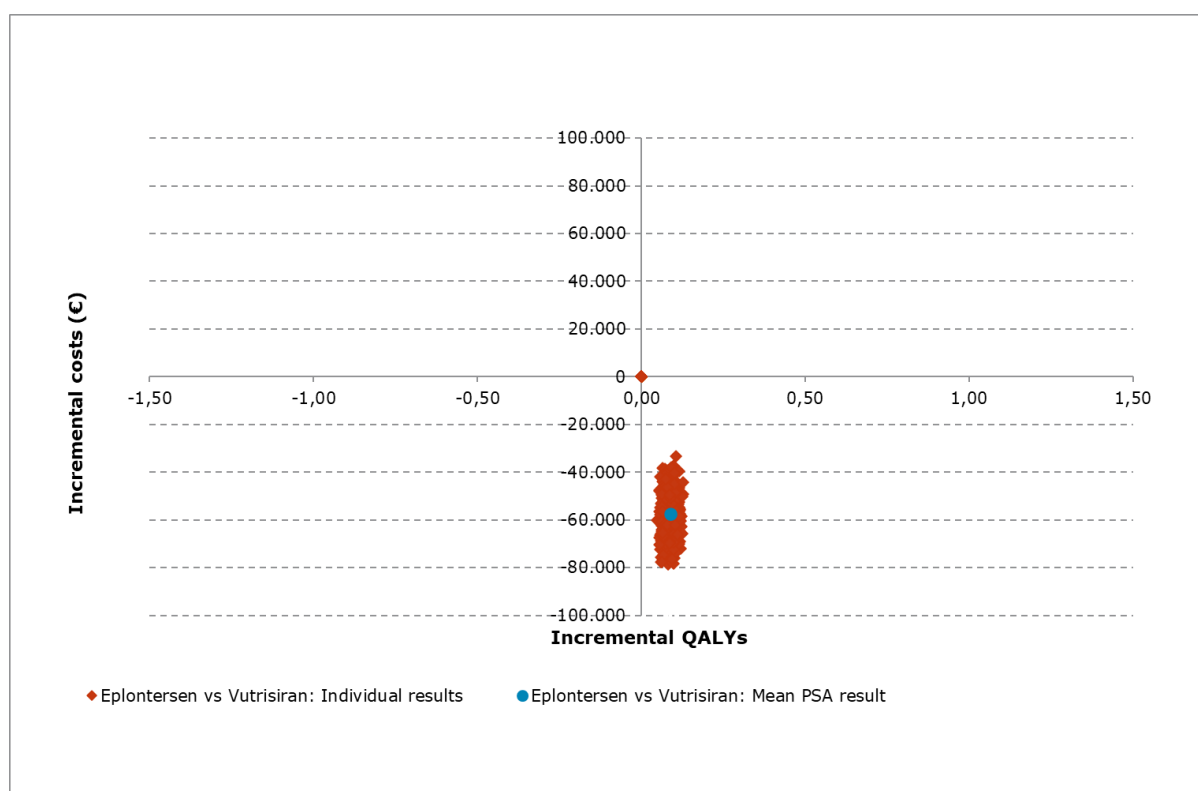


La Figura 5 mostra un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) che confronta i costi incrementali e i QALY incrementali di eplontersen rispetto a vutrisiran. Tutte le simulazioni condotte si ritrovano nel quadrante in basso a destra, dove l'intervento genera più QALY comportando un minor assorbimento di risorse in termini di costi diretti. Questi risultati irrobustiscono la dominanza dell'intervento rispetto al comparatore registrata nel caso-base dell'analisi.



Pertanto, essendo eplontersen associato a dei costi inferiori e ad un numero maggiore di QALY, rappresenta l'alternativa terapeutica più vantaggiosa.

Figura 5 – Analisi di sensibilità probabilistica





Conclusioni

L'**analisi di impatto sul budget** ha dimostrato che l'introduzione di eplontersen nel trattamento dei pazienti con ATTRv-PN comporta un incremento finanziario limitato per il SSN, stimato in **€215.470,39** nell'arco di **tre anni**. Tale incremento è bilanciato da una significativa riduzione dei costi associati ai trattamenti attualmente disponibili, in particolare vutrisiran e inotersen. Eplontersen acquisisce progressivamente una quota di mercato fino al 10,7% nel terzo anno, posizionandosi come una valida alternativa terapeutica con un impatto economico sostenibile, mantenendo la sostenibilità complessiva del sistema sanitario italiano.

Nell'**analisi di costo-efficacia** (CEA), eplontersen è risultato **dominante** rispetto al suo comparatore principale, vutrisiran, nell'orizzonte temporale di **20 anni**. Nonostante non emergano differenze in termini di anni di vita guadagnati (**LYs: 9,674** per entrambe le terapie), eplontersen offre un vantaggio significativo in termini di **qualità della vita (QALYs: 6,858 vs. 6,779)** con un risparmio complessivo pari a **€58.021**. L'analisi di sensibilità, sia deterministica che probabilistica, ha confermato la robustezza dei risultati, evidenziando come eplontersen rappresenti una **strategia cost-saving** associata a un miglior profilo di efficacia rispetto a vutrisiran. In conclusione, l'introduzione di eplontersen non solo migliora gli *outcome* clinici dei pazienti con ATTRv-PN, ma consente anche una gestione più efficiente delle risorse economiche del SSN, posizionandosi come la scelta terapeutica più vantaggiosa.



Valutazione dell'impatto sociale

Introduzione

L'ATTRv-PN è una rara e progressiva malattia genetica che ha un significativo impatto clinico, sociale ed economico sulla vita dei pazienti e dei loro *caregiver*. L'analisi dei costi della malattia (*Cost-of-Illness*, COI) rappresenta uno strumento cruciale per comprendere l'onere complessivo della patologia, sia in termini diretti che indiretti, e per supportare il processo decisionale in ambito sanitario.

In questo contesto, è stata condotta una *survey* presso i membri dell'associazione pazienti fAMY, con l'obiettivo di raccogliere dati esaustivi sull'impatto economico e sociale dell'ATTRv-PN. Il questionario è stato progettato per indagare vari aspetti legati alla gestione della malattia, inclusi i costi sanitari diretti (come le spese mediche e per terapie non rimborsate), i costi indiretti (perdita di produttività, assenze lavorative) e l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*.

La survey ha esplorato, tra le altre cose:

- Le spese sostenute dai pazienti e *caregiver* per il *caregiving*, trasporti, pernottamenti e ausili medici.
- La frequenza delle visite mediche e dei trattamenti, e il relativo impatto logistico ed economico.
- L'impatto della malattia sulla produttività lavorativa, includendo giorni persi per malattia
- L'accesso a benefici assistenziali come l'indennità di accompagnamento e le agevolazioni previste dalla Legge 104.

Attraverso questa analisi, si intende fornire una fotografia dettagliata dell'onere dell'ATTRv-PN, contribuendo a colmare il *gap* informativo sulla malattia e supportando politiche sanitarie volte a migliorare la gestione e l'assistenza per i pazienti e le loro famiglie.

Desideriamo esprimere la nostra gratitudine all'associazione fAMY per il prezioso supporto fornito nella distribuzione del questionario e nella sensibilizzazione dei partecipanti. Tuttavia, considerata la rarità dell'ATTRv-PN, siamo riusciti a raccogliere un numero esiguo di rispondenti. Questo limite comporta una possibile mancanza di rappresentatività significativa della popolazione complessiva affetta dalla patologia. Di conseguenza, i risultati dell'analisi devono essere interpretati con cautela, tenendo presente che potrebbero non riflettere pienamente la realtà esperienziale ed economica dell'intera comunità di pazienti e *caregiver*. Il questionario ha ottenuto 18 rispondenti ma solo 16 erano affetti dalla condizione oggetto di studio o erano *caregiver* di un soggetto affetto da ATTRv-PN (12 pazienti e 4 *caregiver*).



Il questionario (statistica descrittiva)

Il questionario è stato compilato per il **75% da pazienti affetti da ATTRv-PN** e per il **25% da caregiver**, costituendo il campione alla base dell'analisi statistica descrittiva. La maggior parte dei rispondenti è di sesso maschile (**88%**), mentre il restante **12%** è composto da donne.

L'età dei partecipanti varia dai **52 ai 78 anni**, con una media di **65 anni**, una mediana di **66 anni** e una deviazione standard di **9 anni**. L'età alla diagnosi presenta un range compreso tra **34 e 76 anni**, con una media di **59 anni**, una mediana di **63 anni** e una deviazione standard di **13 anni**, indicando una discreta variabilità. Per quanto riguarda l'età di comparsa dei sintomi, questa varia dai **40 ai 70 anni**, con una media di **57 anni**, una mediana di **58 anni** e una deviazione standard di **11 anni**.

Dal punto di vista dello stato civile, il **100% dei rispondenti** dichiara di essere coniugato. Sul piano clinico, la maggior parte dei partecipanti si trova allo **stadio I della FAP**, caratterizzato da deambulazione autonoma (**88%**), mentre il **12%** si trova allo **stadio II**, in cui la deambulazione è possibile con uno o due appoggi. Inoltre, il **38% dei rispondenti** riferisce la presenza di comorbidità, principalmente patologie cardiovascolari, artrite psoriasica e cardiopatia, mentre il **63%** non presenta altre condizioni mediche.

I partecipanti provengono da diverse regioni italiane. La Lombardia è la regione più rappresentata, con il **38%** dei rispondenti, seguita dal Piemonte con il **25%**. Emilia-Romagna, Lazio e Sicilia contribuiscono ciascuna con il **13%** del campione. La distanza percorsa dai rispondenti per raggiungere il centro di cura varia da **3 a 180 km**, con una media di **52 km**, una mediana di **56 km** e una deviazione standard di **56 km**. Il **100% dei partecipanti utilizza l'automobile** come mezzo di trasporto, e nessuno ha riportato di dover pernottare in strutture ricettive per raggiungere il centro.

La frequenza delle visite ai centri di cura negli ultimi sei mesi varia da **1 a 6 visite**, con una media di **3 visite**, una mediana di **2 visite** e una deviazione standard di **2 visite**. Il **75% dei rispondenti** assume la terapia in un setting ospedaliero, mentre il **25%** la riceve in un setting domiciliare. Per coloro che assumono la terapia in ospedale, il numero di trattamenti ricevuti negli ultimi sei mesi varia da **1 a 11**, con una media di **5 trattamenti**, una mediana di **5** e una deviazione standard di **4**.

L'**88% dei rispondenti** riferisce di essersi rivolto a uno specialista. Tra questi, il **57%** consulta un neurologo, mentre il **14%** si rivolge a un cardiologo, a un fisiatra/fisioterapista o a uno psicologo. Il numero di visite specialistiche negli ultimi 12 mesi varia da **0 a 4**, con una media di **1 visita**, una mediana di **0** e una deviazione standard di **2**.

Riguardo alla fisioterapia, il **75%** dei rispondenti non vi ricorre, mentre il **25%** riferisce di sottoporsi a sedute fisioterapiche. Di questi, il **50%** dichiara che le prestazioni sono rimborsate, mentre l'altro **50%** sostiene che non lo sono. Inoltre, il **25% dei partecipanti** utilizza ausili o presidi, mentre il **75%** non ne fa uso. Tra chi utilizza ausili, il **50%** ha dichiarato che essi sono rimborsati, mentre il restante **50%** ha affermato che non lo sono.



Questo profilo fornisce una panoramica approfondita dei pazienti e caregiver partecipanti alla survey, evidenziando le loro caratteristiche sociodemografiche, cliniche e logistiche, oltre alle principali sfide nella gestione della patologia.

Spesa *out-of-pocket*

Le spese *out-of-pocket* rappresentano un aspetto significativo nell'onere economico legato alla gestione dell'ATTRv-PN, e le spese di trasporto per raggiungere i centri di cura ne costituiscono una parte rilevante. Nell'arco di 12 mesi, la spesa media sostenuta dai rispondenti per il trasporto è stata di 235 euro, con una mediana di 200 euro. Le spese individuali variano da un minimo di 50 euro a un massimo di 500 euro, evidenziando una certa variabilità tra i partecipanti. La deviazione standard, pari a 192 euro, conferma l'eterogeneità dei costi, che potrebbe dipendere dalla distanza dai centri di cura, dalla frequenza delle visite o dal tipo di mezzo di trasporto utilizzato. Questi dati sottolineano l'impatto economico diretto che i pazienti devono affrontare per accedere alle cure, evidenziando la necessità di misure di supporto per ridurre l'onere economico individuale.

Analisi dei costi-indiretti

L'analisi dei costi indiretti associati all'ATTRv-PN si concentra sull'impatto economico derivante dalla perdita di produttività lavorativa, sia per i pazienti che per i *caregiver*. Un approccio comunemente utilizzato per quantificare questi costi è il metodo del capitale umano, che stima il valore economico delle giornate lavorative perse sulla base del reddito annuale lordo dei lavoratori. Tuttavia, a causa del numero limitato di rispondenti e della conseguente impossibilità di condurre un'analisi approfondita delle professioni e dei redditi specifici, si è reso necessario adottare un valore medio di riferimento. Per questa analisi, è stato considerato un reddito lordo annuo medio di 35.000 €, basato su stime generali del mercato del lavoro italiano. Questo approccio, pur semplificando la variabilità individuale, consente una stima preliminare dei costi indiretti associati alla perdita di produttività.

Dall'analisi dei dati raccolti emerge che il 38% dei rispondenti ha dichiarato di essere un libero professionista, mentre il 13% si identifica come lavoratore dipendente. Queste percentuali evidenziano una predominanza di soggetti con una maggiore flessibilità lavorativa rispetto a quelli con contratti subordinati. Questo dato potrebbe riflettere una necessità di adattare il proprio impegno professionale alle esigenze legate alla gestione dell'ATTRv-PN, sia per quanto riguarda i pazienti sia per i *caregiver*.

Dai dati raccolti, nessuno dei rispondenti ha dichiarato di essere beneficiario dell'indennità di accompagnamento, mentre solo il 25% ha riferito di usufruire delle agevolazioni previste dalla Legge 104/92. Non è stato possibile calcolare le perdite di produttività dei *caregiver* poiché, tra i rispondenti, nessuno ha dichiarato di essere attivamente occupato. Considerando inoltre l'età media avanzata dei pazienti affetti da



ATTRv-PN, è plausibile ritenere che la maggior parte dei *caregiver* siano anch'essi in età non lavorativa o comunque non coinvolti in attività professionali continuative.

Per l'analisi dei costi indiretti legati alla perdita di produttività lavorativa, si è assunto come riferimento un totale di 2.080 ore lavorative annue. Questo valore si basa su un carico settimanale di 40 ore lavorative per 52 settimane in un anno, considerando quindi un regime lavorativo a tempo pieno senza periodi di inattività per ferie o altre cause. Tale stima standardizzata consente di calcolare il valore economico delle giornate o ore lavorative perse, utilizzando come parametro un reddito lordo annuo medio di 35.000 €, che rappresenta il compenso attribuito a un lavoratore a tempo pieno nel contesto italiano.

Impatto sul lavoro e Legge 104/92

La Legge 104/92 rappresenta una normativa fondamentale in Italia per il sostegno alle persone con disabilità e ai loro *caregiver*, offrendo diritti specifici, tra cui permessi lavorativi retribuiti, agevolazioni fiscali, priorità nei trasferimenti lavorativi e la possibilità di accedere a congedi straordinari per assistenza. Tali misure si rivelano particolarmente cruciali nel contesto di malattie cronico-degenerative e rare, come l'ATTRv-PN, una patologia progressiva, multisistemica e fortemente invalidante.

Nel caso specifico dell'ATTRv-PN, la Legge 104/92 non solo rappresenta uno strumento di tutela giuridica e sociale, ma diventa un vero e proprio pilastro di sostegno per il paziente e il nucleo familiare, spesso coinvolto attivamente nella gestione quotidiana della malattia. La progressiva compromissione motoria, neurologica e cardiaca che caratterizza questa patologia può comportare una crescente perdita di autonomia, con necessità assistenziali che evolvono nel tempo e che impattano in modo significativo sulla qualità della vita, sia del malato che del *caregiver*.

Il basso utilizzo delle misure previste dalla Legge 104/92 che emerge dall'analisi condotta sul campione identificato, tuttavia, potrebbe essere attribuibile a diversi fattori: una scarsa consapevolezza dei diritti esistenti, la complessità e la lentezza delle procedure burocratiche per il riconoscimento dell'handicap o dell'invalidità civile, oppure una percezione soggettiva della propria condizione che, specie nelle fasi iniziali o meno evidenti della malattia, non spinge alla richiesta di tutele. Questo fenomeno è particolarmente rilevante nelle malattie rare come l'ATTRv-PN, dove la diagnosi spesso avviene tardivamente e la presa in carico globale del paziente può risultare frammentata.

Per queste ragioni, è fondamentale potenziare la sensibilizzazione e l'informazione, sia tra i pazienti e i *caregiver*, sia tra i professionisti sanitari, affinché i benefici previsti dalla Legge 104/92 vengano conosciuti, attivati e utilizzati in modo efficace. L'accesso tempestivo a tali strumenti può contribuire in modo sostanziale a migliorare la qualità della vita, a ridurre il carico assistenziale sulle famiglie e a favorire una maggiore aderenza ai percorsi terapeutici e riabilitativi.



Tabella 1 – Ore lavorative

Ore lavorative	
Ore lavorative annuali	2.080,00
Ore lavorative settimanali	40,00
Settimane in un anno	52,00

La tabella 2 aggiornata descrive la situazione lavorativa dichiarata dai pazienti partecipanti alla *survey*, con i seguenti risultati in termini percentuali:

- Il **12,50%** dei rispondenti si dichiara lavoratore dipendente.
- Nessuno dei partecipanti si identifica come studente (**0,00%**).
- Il **37,50%** dei pazienti dichiara di essere libero professionista.
- Nessun rispondente riferisce di essere in cerca di lavoro (**0,00%**).
- Nessuno dichiara di essere disoccupato e in cerca di lavoro (**0,00%**).
- La categoria predominante è quella dei pensionati, che rappresentano il **50,00%** dei partecipanti.
- Nessun rispondente ha selezionato la categoria "Altro" (**0,00%**).

Questi dati evidenziano una prevalenza di pensionati tra i partecipanti, riflettendo probabilmente l'età media avanzata dei pazienti affetti da ATTRv-PN, e una rappresentanza significativa di liberi professionisti, che potrebbero avere una maggiore flessibilità nella gestione della malattia.

Tabella 2 – Situazione lavorativa

Situazione lavorativa (Paziente)	%
Lavoratore dipendente	12,50%
Studente	0,00%
Libero professionista	37,50%
Non sto né lavorando né cercando lavoro	0,00%
Disoccupato ed in cerca di lavoro	0,00%
Pensionato	50,00%



Altro	0,00%
-------	-------

Beneficiari della Legge 104

- Il **25,0%** dei rispondenti (2 persone) ha dichiarato di essere beneficiario delle agevolazioni previste dalla Legge 104/92.
- Il restante **75,0%** (6 persone) non usufruisce di tali benefici.

Perdita di produttività in termini di giorni di lavoro persi (*Patient*)

- La media delle giornate di lavoro perse in un mese per i pazienti è di **7 giorni**.
- Questa perdita si traduce in una media di **56 ore di lavoro perse al mese**, considerando una giornata lavorativa di 8 ore.
- Tra coloro che beneficiano della Legge 104, la media delle ore di lavoro perse in un mese è di **32 ore**.

Classi lavorative e salario medio

- È stato considerato un **salario annuale medio** pari a **€35.000,00** come riferimento per il calcolo dei costi indiretti.
- Il **guadagno orario medio**, calcolato sulla base di 2.080 ore lavorative annue (40 ore settimanali per 52 settimane), è di **€16,83**.

Questi dati forniscono una base preliminare per stimare i costi indiretti derivanti dalla perdita di produttività lavorativa nei pazienti affetti da ATTRv-PN. Tuttavia, è importante considerare il numero limitato di rispondenti e il contesto specifico per interpretare i risultati in modo accurato.

Tabella 3 – Situazione lavorativa

Beneficiari della legge 104	%	N
Si	25,0%	2
No	75,0%	6
Perdita di produttività in termini di giorni di lavoro perse (<i>Patient</i>)		
Media giornate di lavoro perse in un mese	7,00	



Media ore di lavoro perse in un mese	56,00	
Media ore di lavoro perse in un mese (104)	32,00	
Classi lavorative	Salario annuale medio	Guadagno orario medio
Salario medio	€ 35.000,00	€ 16,83

La tabella presenta un'analisi delle perdite di produttività dei pazienti lavoratori che non beneficiano della Legge 104, evidenziando le ore di lavoro perse e il loro impatto economico stimato:

- In totale, questi pazienti hanno perso **168 ore di lavoro in un mese**, che rappresentano un impatto significativo sulla produttività.
- Basandosi su un guadagno orario medio di **€16,83**, la perdita di produttività mensile è stimata in **€2.827**.
- Su base annuale, la perdita di produttività complessiva ammonta a **€31.096**.

Questi risultati quantificano l'impatto economico delle ore di lavoro perse dai pazienti lavoratori, fornendo una stima preliminare dei costi indiretti associati alla malattia. Tale analisi sottolinea l'importanza di considerare il ruolo delle perdite di produttività nella valutazione complessiva dell'onere economico dell'ATTRv-PN.

Tabella 4 – Perdite di produttività

Perdite di produttività paziente	N pazienti in ciascuna classe lavorativa	Totale ore perse in un mese	Perdita di produttività basata sul guadagno orario medio	Perdita di produttività annuale
Paziente lavoratore (no 104)	3,0	168,0	€ 2.827	€ 31.096
Paziente lavoratore (104)	1	32,0	538 €	5.923

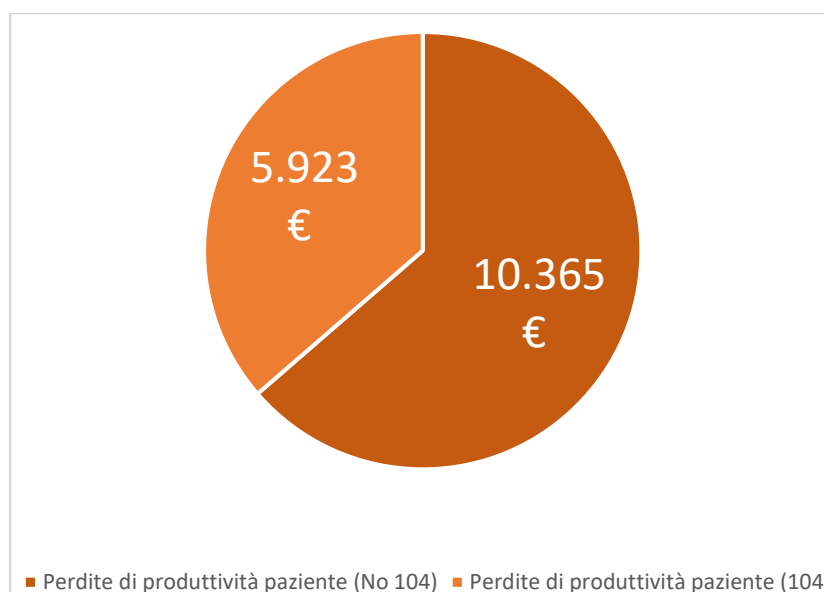
La perdita di produttività media calcolata per i pazienti lavoratori che non beneficiano delle agevolazioni previste dalla Legge 104 è stimata in **€10.365 all'anno**. Questo valore, derivato dalla stima complessiva di €31.096 per il totale dei pazienti della classe lavorativa, evidenzia il rilevante impatto economico della malattia sui pazienti attivi professionalmente senza supporto normativo.

Al contrario, per i pazienti lavoratori che beneficiano delle agevolazioni previste dalla Legge 104, le perdite di produttività stimate annuali sono inferiori, attestandosi a **€5.923**. Questa differenza riflette il ruolo



fondamentale della Legge 104 nel mitigare l'impatto economico della perdita di produttività, permettendo ai pazienti una gestione più sostenibile della malattia e delle sue implicazioni lavorative.

Figura 1 – Perdite di produttività



Conclusioni

In conclusione, l'analisi delle perdite di produttività lavorativa ha messo in luce il considerevole impatto economico che l'ATTRv-PN può avere sui pazienti attivi professionalmente, in particolare su coloro che non beneficiano delle agevolazioni offerte dalla Legge 104. I risultati ottenuti evidenziano una perdita di produttività media annua di €10.365 per i pazienti lavoratori non supportati dalla normativa, rispetto ai €5.923 stimati per i pazienti che beneficiano della Legge 104. Questo dato sottolinea l'importanza di politiche di welfare e misure assistenziali, come la Legge 104, nel mitigare le conseguenze economiche della malattia, rendendo più sostenibile la gestione delle sue implicazioni lavorative.

Inoltre, i farmaci che consentono l'autosomministrazione a casa rappresentano un'opportunità significativa per ridurre ulteriormente le perdite di produttività legate alla necessità di recarsi presso i centri per la somministrazione delle terapie. Questo approccio diminuisce il tempo perso per gli spostamenti e le attese, migliorando la qualità della vita dei pazienti e permettendo loro di conciliare più facilmente le esigenze terapeutiche con gli impegni lavorativi e personali. L'autosomministrazione, infine, contribuisce a contenere i costi indiretti associati alla malattia, potenziando l'efficacia delle politiche di welfare esistenti, come la Legge 104.

Tuttavia, va segnalato che l'analisi è stata condotta su un campione limitato di rispondenti, un fattore che potrebbe aver influenzato la rappresentatività dei risultati rispetto alla popolazione complessiva di pazienti



affetti da ATTRv-PN. Questo limita la generalizzabilità delle stime e richiede cautela nell'interpretazione dei dati. Ciò nonostante, i risultati ottenuti costituiscono un importante punto di partenza per comprendere meglio l'onere economico della malattia, offrendo spunti utili per ulteriori studi e per la progettazione di interventi mirati.

In futuro, sarà essenziale ampliare il campione di pazienti e *caregiver* coinvolti nelle indagini per raccogliere dati più rappresentativi e completi. Inoltre, approfondire aspetti specifici, come la variabilità delle condizioni lavorative e il ruolo delle reti di supporto informale, potrebbe fornire un quadro più dettagliato dell'impatto economico e sociale della malattia. Infine, questi risultati evidenziano la necessità di migliorare la consapevolezza dei pazienti e delle loro famiglie riguardo ai benefici e ai diritti previsti dalle normative assistenziali, affinché possano accedere a strumenti utili per affrontare le sfide economiche e lavorative legate alla gestione dell'ATTRv-PN.



Bibliografia

1. Coelho, T., Waddington Cruz, M., Chao, C. C., Parman, Y., Wixner, J., Weiler, M., Barroso, F. A., Dasgupta, N. R., Jung, S. W., Schneider, E., Viney, N. J., Dyck, P. J. B., Ando, Y., Gillmore, J. D., Khella, S., Gertz, M. A., Obici, L., & Berk, J. L. (2023). Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis-Polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an Open-label Phase 3 Study of Eplontersen. *Neurology and therapy*, 12(1), 267–287. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00414-z>
2. ISTAT - Istituto Nazionale di Statistica. Popolazione residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio. [Dataset online]. Disponibile su: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1 (ultimo accesso: dicembre 2024)).
3. Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., Coelho, T., & European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) (2016). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S3–S13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000288>
4. Cappelli, F., Del Franco, A., Vergaro, G., Mazzoni, C., Argirò, A., Pieroni, M., Giacomini, E., Poli, S., Allinovi, M., Olivotto, I., Pieroni, F., Scaletti, C., Emdin, M., & Perfetto, F. (2023). Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *International journal of cardiology*, 382, 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.063>
5. Russo, M., 2020. ATTRv-PN amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. *Amyloid*, 27(4), pp. 259-265
6. M. Russo et al., "Use of Drugs for ATTRv-PN Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area," 2021, doi: 10.3390/brainsci11050545.
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. [Documento online]. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf (ultimo accesso: ottobre 2024).
8. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Liste di trasparenza e prezzi di riferimento. [Pagina web]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/en/liste-di-trasparenza> (ultimo accesso: ottobre 2024).



9. Ministero della Salute. Tariffari delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e protesica. [Pagina web]. Disponibile su:
<https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/programmazioneFinanziamentoSSN/dettaglioContenutiProgrammazioneFinanziamentoSSN.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=tariffari> (ultimo accesso: [ottobre 2024]).
10. Ministero della Salute. Programmazione e finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale. [Pagina web]. Disponibile su:
<https://www.salute.gov.it/portale/programmazioneFinanziamentoSSN/homeProgrammazioneFinanziamentoSSN.jsp> (ultimo accesso: [ottobre 2024]).
11. Colamesta V, Tamburrano A, Barbara A, Gentili A, La Milia DI, Berloco F, Cicchetti A, Piacentini D, Galluzzi R, Mastrodonato SR, Cambieri A, Ricciardi W, Laurenti P. Cost-consequence analysis of influenza vaccination among the staff of a large teaching hospital in Rome, Italy: A pilot study. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0225326. doi: 10.1371/journal.pone.0225326. PMID: 31725788; PMCID: PMC6855652.
12. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, Guo YC, Wixner J, Ro LS, Calandra CR, Kowacs PA, Berk JL, Obici L, Barroso FA, Weiler M, Conceição I, Jung SW, Buchele G, Brambatti M, Chen J, Hughes SG, Schneider E, Viney NJ, Masri A, Gertz MR, Ando Y, Gillmore JD, Khella S, Dyck PJB, Waddington Cruz M; NEURO-TTTransform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. doi: 10.1001/jama.2023.18688. PMID: 37768671; PMCID: PMC10540057.
13. FIECON. Communicating the cost-effectiveness of eplontersen in ATTRv-PN: Technical Report. Prepared for AstraZeneca. 21 March 2024. Contact: Romita Das, Caroline Barwood.



Dominio

Aspetti organizzativi



Topic & Issue del dominio

Aspetti organizzativi (ORG)

Tabella 14 - Topic & Issues Aspetti organizzativi (ORG)

Topic	Issue	Assessment element ID
Sviluppo del processo di cura	Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?	G0001
	Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?	G0100
	Quali sono i processi che garantiscono l'accesso alla nuova tecnologia per i pazienti/partecipanti?	G0101
Costi relativi al processo	Quali sono i costi dei processi legati all'acquisizione e al "setting up" della nuova tecnologia?	G0006
	Come la tecnologia modifica il bisogno di altre tecnologie e/o l'utilizzo di risorse supplementari?	D0023
Management	Quali sono i problemi di gestione e le opportunità legate alla tecnologia?	G0008



Introduzione

L'introduzione di **eplontersen** per il trattamento dell'ATTRv-PN rappresenta un'innovazione sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Grazie alla sua modalità di somministrazione mensile tramite auto-iniettore sottocutaneo da parte del paziente o del *caregiver*, eplontersen offre vantaggi significativi in termini di semplicità organizzativa rispetto ad altre terapie che richiedono infusioni endovenose frequenti, somministrazioni più ravvicinate o recarsi presso i centri prescrittori per la somministrazione da parte dell'operatore sanitario. Questa tecnologia riduce il carico sulle strutture sanitarie, semplifica i flussi operativi e consente una maggiore autonomia per i pazienti, la cui compromissione funzionale neurologica limita i movimenti e gli spostamenti, contribuendo a ottimizzare le risorse disponibili. Inoltre, l'assenza di necessità di premedicazione e il *targeting* epatico mirato migliorano ulteriormente la sostenibilità e la sicurezza del trattamento, rendendolo un'opzione altamente praticabile e compatibile con i modelli di cura attuali. L'impatto organizzativo di eplontersen, pertanto, va oltre la gestione clinica, offrendo opportunità di miglioramento a livello sistemico.

Sviluppo del processo di cura

- Eplontersen, somministrato per via sottocutanea, rappresenta un'alternativa meno invasiva rispetto a trattamenti endovenosi come patisiran, che richiedono infrastrutture ospedaliere e personale sanitario dedicato per le infusioni. La somministrazione sottocutanea consente di eliminare la necessità di accesso venoso e riduce significativamente il tempo impiegato sia dal paziente che dagli operatori sanitari, contribuendo a ottimizzare le risorse delle strutture sanitarie. Eplontersen inoltre non prevede rispetto all'infusione endovenosa di patisiran una pre-medicazione per evitare il rischio di reazioni allergiche al farmaco. Inoltre, la possibilità di auto-somministrazione con un autoiniettore da parte del paziente o del *caregiver* facilita ulteriormente la gestione del trattamento, permettendo ai pazienti di ricevere la terapia nel comfort del proprio domicilio. Questo non solo alleggerisce il carico organizzativo degli ambulatori e dei centri ospedalieri, ma può anche favorire una maggiore flessibilità nella pianificazione delle cure. La combinazione di questi fattori ha il potenziale di migliorare l'aderenza al trattamento da parte del paziente, poiché riduce le barriere logistiche legate alle visite ospedaliere frequenti, aumentando al contempo la qualità della vita dei pazienti.
- Eplontersen si inserisce in un flusso di pazienti cronici affetti da ATTRv-PN allo stadio 1 o 2, una condizione che richiede un trattamento continuo e a lungo termine per gestire i sintomi e rallentare la progressione della malattia. Secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), esso offre un



vantaggio significativo per i pazienti con stadio 2 molto avanzato, che potrebbero progredire al FAP 3 anche con la terapia più efficace attualmente disponibile. A differenza di altre opzioni terapeutiche, eplontersen permette di proseguire il trattamento anche in caso di aggravamento della condizione, garantendo un'opportunità terapeutica preziosa per quei pazienti che altrimenti si troverebbero senza alternative. Questa continuità di cura può fare la differenza nel rallentare ulteriormente la progressione della malattia e migliorare la gestione clinica a lungo termine. Inoltre, la possibilità di somministrazione domiciliare offre un'importante opportunità per ridurre il numero di visite ambulatoriali o ospedaliere, alleggerendo così il carico sulle strutture sanitarie già sovraccaricate e liberando risorse per altri ambiti assistenziali. Questo approccio non solo contribuisce a migliorare l'efficienza operativa del sistema sanitario, ma aumenta anche la comodità per i pazienti, che possono gestire il trattamento nel proprio ambiente domestico senza dover affrontare spostamenti frequenti o lunghe attese. Inoltre, la somministrazione domiciliare potrebbe ridurre i costi associati alla gestione logistica del paziente, come i trasporti sanitari e il tempo del personale dedicato alle somministrazioni. Per i pazienti, questo modello rappresenta un passo verso una maggiore autonomia e qualità della vita, consentendo loro di integrare più facilmente il trattamento nella routine quotidiana e migliorando così l'aderenza terapeutica.

- L'accesso a eplontersen richiede un approccio strutturato e ben organizzato per garantire l'efficacia del trattamento e la sicurezza del paziente. In primo luogo, è fondamentale definire percorsi diagnostici chiari e standardizzati per identificare tempestivamente i pazienti eleggibili, con particolare attenzione alle persone in stadio 1 o 2 della malattia ATTRv-PN. Questo implica la formazione di specialisti, come neurologi, internisti, genetisti e cardiologi (questi ultimi nel fenotipo misto ereditario), per riconoscere precocemente i sintomi della malattia e utilizzare test diagnostici appropriati, come l'analisi genetica e le biopsie, ove necessario. In parallelo, è necessario un programma di formazione dedicato sia al personale sanitario sia ai pazienti. Per il personale, la formazione deve concentrarsi sui protocolli di prescrizione, sulla gestione dei pazienti e sulle modalità di educazione terapeutica. Per i pazienti e i loro *caregiver*, è essenziale fornire istruzioni chiare sull'utilizzo sicuro e corretto dell'autoiniettore per la somministrazione sottocutanea, enfatizzando la gestione domiciliare del trattamento. Un altro aspetto cruciale è l'implementazione di sistemi di monitoraggio regolari per rilevare e gestire tempestivamente eventuali effetti collaterali. Questo potrebbe includere il ricorso a piattaforme digitali e telemedicina per il *follow-up* remoto, permettendo al personale sanitario di monitorare da vicino lo stato del paziente e intervenire rapidamente in caso di anomalie. Infine, sarà necessario predisporre protocolli per la gestione degli eventi avversi più gravi, garantendo che i pazienti abbiano accesso a strutture



sanitarie specializzate se necessario. Questi interventi coordinati possono assicurare una transizione fluida verso l'adozione di eplontersen, migliorando l'esperienza terapeutica dei pazienti e ottimizzando l'integrazione della nuova tecnologia nel sistema sanitario.

Costi relativi al processo

- I costi iniziali associati all'introduzione di eplontersen comprendono principalmente l'acquisizione del farmaco e la realizzazione di programmi di formazione, non particolarmente gravosi dal punto di vista economico sul SSN, dedicati sia al personale sanitario che ai pazienti. Per il personale, la formazione deve includere istruzioni sui protocolli di prescrizione, sulla gestione dei pazienti in trattamento e sull'educazione terapeutica per garantire una corretta auto-somministrazione. Per i pazienti e i *caregiver*, invece, è necessaria una formazione pratica sull'uso sicuro dell'autoiniettore, che consenta loro di integrare il trattamento nella routine quotidiana in modo efficace e indipendente.
- Grazie ad eplontersen, i costi associati alle infrastrutture per infusioni endovenose e al personale sanitario dedicato alle somministrazioni possono essere drasticamente ridotti nel medio-lungo termine. A differenza di trattamenti come patisiran, che richiedono infusioni frequenti in ambito ospedaliero, eplontersen può essere somministrato a domicilio, eliminando la necessità di sale infusioni, pompe per infusione e monitoraggio continuo durante la somministrazione. Inoltre, la riduzione del carico sulle strutture sanitarie può liberare risorse che potrebbero essere riallocate per migliorare altri ambiti assistenziali, contribuendo così a un utilizzo più efficiente del *budget* sanitario. Anche i pazienti ne traggono vantaggio, poiché la riduzione delle visite ospedaliere diminuisce i costi indiretti, come il tempo perso dal lavoro o le spese di trasporto. Infine, l'investimento nella formazione iniziale potrebbe generare un impatto positivo sul lungo termine, migliorando l'aderenza dei pazienti al trattamento e riducendo i costi associati a complicazioni o ricoveri ospedalieri causati da una gestione inadeguata della malattia. Da sottolineare inoltre i minori costi di gestione degli eventi avversi rispetto a trattamenti come inotersen, per il quale si sono registrati eventi quali piastrinopenia e glomerulonefriti. Pertanto, i costi iniziali di acquisizione e implementazione di eplontersen devono essere valutati nel contesto di questi potenziali risparmi e benefici sistemici, rendendo il trattamento una scelta potenzialmente sostenibile per il sistema sanitario e vantaggiosa per i pazienti.



- L'adozione di eplontersen potrebbe apportare significative modifiche nell'uso di tecnologie e risorse attualmente impiegate nella gestione dei pazienti con ATTRv-PN. Una delle principali implicazioni è la riduzione della necessità di dispositivi per infusioni endovenose, come pompe per infusione, aghi e soluzioni, che rappresentano una componente essenziale per trattamenti come patisiran. Anche la riduzione nel numero di accessi alle strutture ospedaliere può rappresentare un risparmio per il sistema. In una valutazione dei risparmi complessiva per il SSN, sono da valutare anche i minori costi per la gestione di eventi avversi, quali piastrinopenia e glomerulonefriti, più frequenti nel trattamento con inotersen. Questo cambiamento comporterebbe anche una diminuzione dell'occupazione delle strutture ambulatoriali e ospedaliere, poiché i pazienti non sarebbero più costretti a recarsi in queste sedi per le infusioni, liberando risorse per altri pazienti e procedure.
- Tuttavia, l'introduzione di eplontersen potrebbe generare un aumento della domanda di dispositivi per il monitoraggio domiciliare, come kit per la misurazione della funzionalità renale e monitoraggio epatico. Questo monitoraggio è fondamentale per garantire la sicurezza del trattamento e potrebbe richiedere un investimento in tecnologie di telemedicina per supportare il follow-up remoto dei pazienti. I sistemi di telemedicina, come piattaforme digitali per la raccolta e la trasmissione dei dati clinici, consentirebbero un monitoraggio continuo e una comunicazione più efficace tra pazienti e medici, riducendo ulteriormente la necessità di visite fisiche. Inoltre, potrebbe essere necessario investire in programmi di formazione e assistenza tecnica per i pazienti e i *caregiver*, al fine di garantire un uso corretto degli autoiniettori e dei dispositivi di monitoraggio. Sebbene questo rappresenti un modesto costo aggiuntivo iniziale, il beneficio a lungo termine derivante dalla maggiore efficienza e dalla riduzione del carico sulle strutture sanitarie potrebbe compensare queste spese. In sintesi, l'adozione di eplontersen non solo modifica il panorama delle tecnologie utilizzate, ma introduce anche l'opportunità di modernizzare il sistema di cura, spostandosi verso un modello più centrato sul paziente e basato su soluzioni tecnologiche innovative per il monitoraggio e la gestione domiciliare.

Gestione

L'implementazione di eplontersen offre un'importante opportunità per riorganizzare i percorsi di cura dei pazienti con ATTRv-PN, promuovendo modelli assistenziali più centrati sul paziente e meno dipendenti dalle strutture ospedaliere. Grazie alla somministrazione sottocutanea con autoiniettore ed al positivo profilo di sicurezza, eplontersen permette di trasferire una parte significativa della gestione del trattamento a domicilio, riducendo il ricorso a infrastrutture



ospedaliera, consente di ridurre i costi legati alla gestione degli eventi avversi, liberando risorse per altre priorità sanitarie.

Questa transizione, tuttavia, comporta una serie di sfide gestionali che richiedono una pianificazione attenta. Un primo elemento critico è la necessità di garantire una formazione adeguata del personale sanitario, che deve essere preparato per educare i pazienti e i loro *caregiver* sull'uso corretto degli autoiniettori, sulla gestione degli effetti collaterali, seppure lievi, e sulla necessità di monitoraggio regolare. Questa formazione deve essere estesa anche ai pazienti stessi, per consentire loro di acquisire fiducia e competenza nell'auto-somministrazione del farmaco, migliorando così l'aderenza al trattamento.

Un'altra sfida riguarda l'implementazione di sistemi efficaci per il monitoraggio e la gestione degli effetti collaterali. È essenziale predisporre protocolli chiari per la sorveglianza clinica, che includano l'utilizzo di strumenti di telemedicina per il follow-up remoto. Questi sistemi devono consentire ai medici di monitorare parametri come la funzionalità renale e i segni di potenziali reazioni avverse, intervenendo tempestivamente quando necessario. Il monitoraggio risulta importante nonostante gli eventi avversi siano di lieve entità: lo studio NEURO-TTRansform ha infatti dimostrato l'ottimo profilo di sicurezza, oltre che l'efficacia, di eplontersen. Inoltre, la possibilità di utilizzare piattaforme digitali per la comunicazione tra pazienti e operatori sanitari può migliorare l'accesso alle cure e aumentare la soddisfazione del paziente.

Tra le opportunità offerte da eplontersen, vi è la possibilità di ridurre il carico di lavoro per il personale sanitario impegnato nelle somministrazioni in ambito ospedaliero, aumentando la flessibilità organizzativa delle strutture sanitarie. Questo approccio consente anche una riduzione dei costi associati alle infrastrutture per infusioni endovenose, migliorando la sostenibilità del sistema sanitario.

In sintesi, l'implementazione di eplontersen richiede un equilibrio tra una pianificazione efficace e un investimento iniziale nella formazione e nei sistemi di supporto. Tuttavia, le opportunità offerte dalla tecnologia, in termini di personalizzazione delle cure e ottimizzazione delle risorse, superano notevolmente le sfide, rendendo questa innovazione un passo avanti verso un sistema sanitario più efficiente e centrato sul paziente.

Farmaci approvati per ATTRv-PN e posizionamento di eplontersen

La Tabella 14 confronta le caratteristiche dei farmaci attualmente approvati per il trattamento dell'ATTRv-PN con il posizionamento di eplontersen, attualmente in attesa di rimborso. Eplontersen si distingue dagli altri trattamenti per diverse caratteristiche organizzative e cliniche.



Implicazioni organizzative

1. Riduzione del carico organizzativo:

- La possibilità di auto-somministrazione da parte del paziente o del *caregiver* e la frequenza ridotta di eplontersen offrono significativi vantaggi organizzativi, riducendo la necessità di risorse ospedaliere e liberando tempo per il personale sanitario.

2. Miglioramento dell'aderenza:

- La somministrazione mensile rende eplontersen una soluzione praticabile per i pazienti, aumentando la compliance e riducendo le interruzioni del trattamento, grazie anche all'ottimo profilo di sicurezza. Tale vantaggio si riscontra anche per vutrisiran, grazie alla possibilità di autosomministrazione con la frequenza di un'iniezione ogni tre mesi.

3. Sostenibilità economica:

- L'eliminazione delle necessità di premedicazione e infrastrutture complesse per la somministrazione può ridurre i costi complessivi per il sistema sanitario.

Eplontersen, con il suo profilo innovativo, ha il potenziale per ottimizzare il trattamento dell'ATTRv-PN, rendendo la gestione della malattia più semplice sia per i pazienti che per le strutture sanitarie.

Tabella 15 – Confronto farmaci approvati ATTRv-PN (3)

Meccanismo d'azione	Inotersen	Patisiran	Vutrisiran	Tafamidis	Eplontersen
Indicazioni approvate	ATTRv-PN (USA) ATTRv-PN (EU, Stadio 1 o 2)	ATTRv-PN (USA) ATTRv-PN (EU, Stadio 1 o 2)	ATTRv-PN (USA) ATTRv-PN (EU, Stadio 1 o 2)	ATTR-CM (USA + EU) ATTRv-PN (solo EU, Stadio 1)	ATTRv-PN (EU, Stadio 1 o 2)
Via e frequenza di somministrazione	SC una volta a settimana	Infusione EV ogni 3 settimane	Iniezione SC ogni 3 mesi	Orale quotidiana	Autoiniettore SC ogni 4 settimane
Autosomministrato	✓	✗	✓	✓	✓
Nessuna premedicazione richiesta	✓	✗ (premedicazione per ridurre rischio di reazioni da infusione)	✓	✓	✓
Consegna epatica mirata con coniugazione GalNAc	✗ (rischio di trombocitopenia e glomerulonefrite)	✓	✓	✗	✓

Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)



Nel contesto del dominio organizzativo è stata condotta una ricerca manuale per identificare evidenze relative ai PDTA in ambito italiano. Di seguito vengono presentati i risultati individuati.

Figure professionali coinvolte nel percorso di cura

È previsto il coinvolgimento integrato di diverse figure professionali, ciascuna con un ruolo specifico all'interno del percorso. Il neurologo rappresenta il riferimento clinico centrale, responsabile della diagnosi, del monitoraggio della progressione della neuropatia e della valutazione dell'efficacia terapeutica. Il genetista medico si occupa dell'identificazione delle mutazioni del gene TTR mediante test genetici e fornisce consulenza ai pazienti e ai familiari, favorendo l'individuazione precoce dei portatori. Il cardiologo ha un ruolo essenziale nella valutazione del coinvolgimento cardiaco, frequente nei soggetti con ATTRv-PN, attraverso l'impiego di indagini strumentali e biomarcatori cardiaci. Il medico internista o lo specialista in malattie rare può contribuire al coordinamento clinico del caso, soprattutto nei centri di riferimento, supportando l'inquadramento sistemico e la gestione delle comorbidità.

Il farmacista ospedaliero o territoriale è coinvolto nella gestione logistica e clinica del trattamento farmacologico, con particolare attenzione alla dispensazione, alla sicurezza d'uso e al supporto all'autosomministrazione. Il medico di medicina generale assicura la continuità assistenziale a livello territoriale, facilitando il monitoraggio e la gestione domiciliare del paziente.

Completano il team multidisciplinare l'infermiere o *case manager*, con compiti di educazione terapeutica, supporto alla gestione dell'autoiniettore e monitoraggio dell'aderenza, nonché lo psicologo clinico, che offre assistenza psicologica al paziente e alla famiglia, contribuendo alla gestione dell'impatto emotivo e sociale della patologia. Infine, il fisiatra e il fisioterapista intervengono nella valutazione e nel recupero funzionale in caso di deficit motori secondari alla neuropatia.

Raccomandazioni per le amiloidosi sistemiche (Rete interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta (4)

L'ATTRv rappresenta la forma ereditaria più comune di amiloidosi. Esistono circa 130 mutazioni conosciute della transtiretina, ognuna associata a diversi fenotipi clinici. La transtiretina viene prodotta principalmente nel fegato, con una piccola quota sintetizzata dall'epitelio pigmentato retinico e dai plessi coroidei. I depositi di ATTR si localizzano prevalentemente nel sistema nervoso periferico e autonomo, oltre che nel cuore; più raramente si riscontrano nel vitreo, nelle meningi e nei reni. Tra le mutazioni, la Val30Met è la più comune ed è principalmente associata a neuropatie. Altre mutazioni frequenti, come Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala e Leu111Met, sono spesso collegate a coinvolgimenti cardiaci. La malattia può manifestare una penetranza variabile, con alcuni casi apparentemente sporadici nonostante la natura ereditaria.

In Italia, alcune aree, come Noto, in Sicilia e il saviglianese, presentano un'alta incidenza della forma ereditaria. Esiste inoltre una variante non ereditaria, la TTR *wild-type*, responsabile di forme sistemiche senili (SSA), che



interessano prevalentemente uomini sopra i 60 anni. Questa forma colpisce principalmente il cuore, ma può coinvolgere anche vasi sanguigni, polmoni e strutture legamentose come quelle del tunnel carpale. Studi biopistici suggeriscono che circa il 25% delle persone oltre gli 80 anni possa essere affetto da SSA, che ha una progressione più lenta rispetto alla forma mutata.

Criteri per accedere al percorso diagnostico:

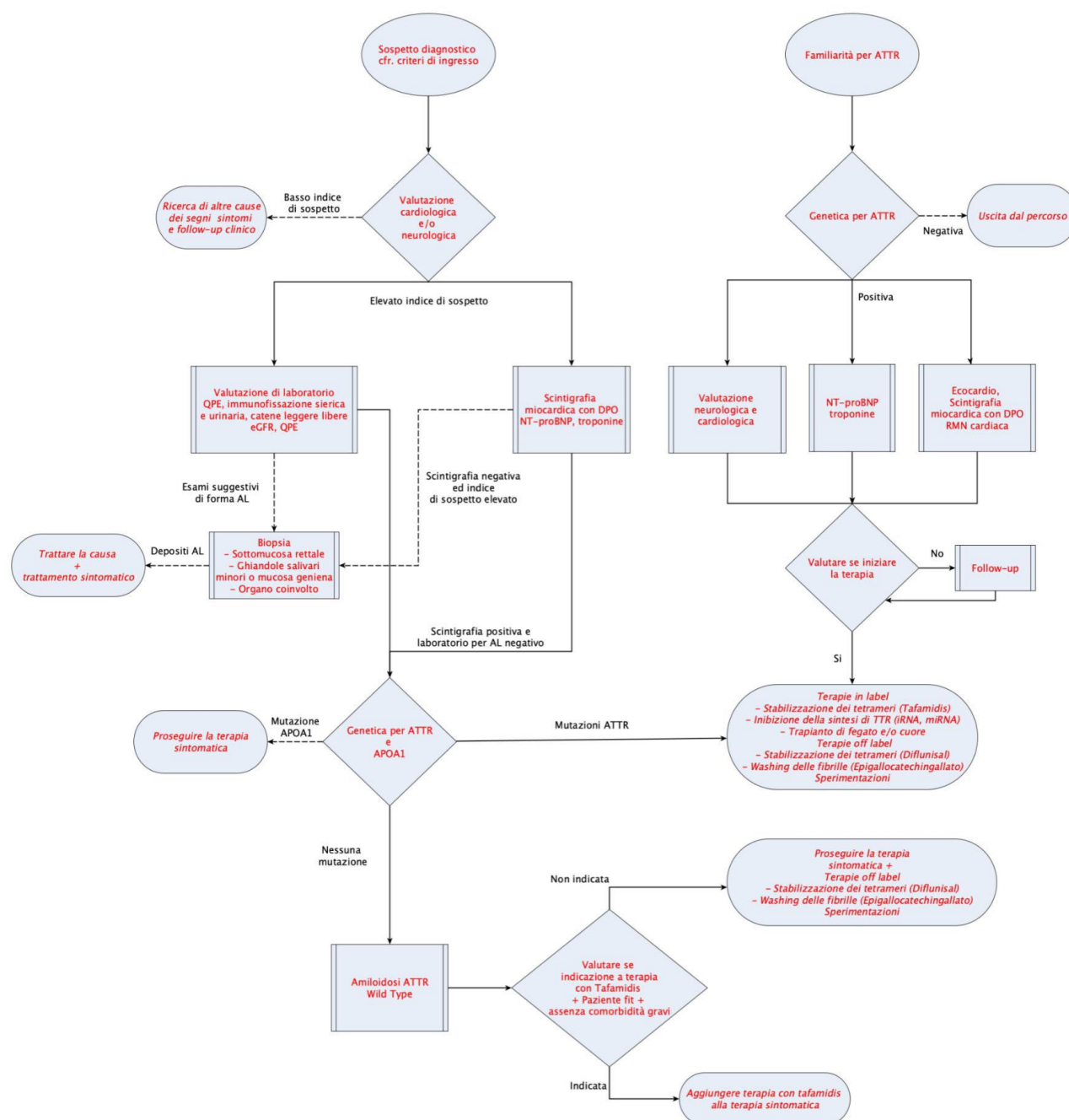
- Storia familiare di neuropatia, soprattutto in presenza di scompenso cardiaco.
- Dolore neuropatico o alterazioni della sensibilità senza una causa nota.
- Sindrome del tunnel carpale bilaterale senza motivazioni evidenti.
- Disturbi gastrointestinali o disfunzioni autonome inspiegabili (es. disfunzione erettile, ipotensione ortostatica, problemi alla vescica).
- Malattie cardiache, spesso associate a scompenso, con ispessimento delle pareti ventricolari non attribuibile a ipertensione.
- Blocco atrio-ventricolare avanzato con ispessimento delle pareti cardiache e/o fibrillazione atriale.
- Presenza di inclusioni vitreali a fiocco di cotone.

Esami diagnostici richiesti:

- Valutazione neurologica:
 - Visita neurologica.
 - Elettromiografia (per sospetta neuropatia delle grosse fibre mielinizzate).
 - Analisi della risposta simpatica cutanea o test come il Sudoscan per valutare il sistema nervoso simpatico cutaneo.
 - Test autonomici (es. test disautonomici, *tilting test*), in caso di sintomi specifici.
 - Biopsia cutanea per determinare la densità delle fibre nervose intraepidermiche, utile in caso di sospetta neuropatia delle piccole fibre e risultati EMG normali.



Figura 1 – Raccomandazione per le amiloidosi sistemiche (Piemonte e Valle d’Aosta)



Fonte: Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d’Aosta per la Prevenzione, la Sorveglianza, la Diagnosi, la Terapia delle Malattie Rare. Raccomandazione per le amiloidosi sistemiche. Codici di esenzione: RCG130 - Amiloidosi sistemiche, RC0241 - Febbre Mediterranea Familiare, RC0243 - Sindrome TRAPS, RCG161 - Sindromi autoinfiammatorie ereditarie/familiari. Torino: Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d’Aosta, 2022. Disponibile online: https://www.malattierapiemonte.it/obj/files/dcm/2022.11.23.13.50.21_28-IT.pdf. Accesso ottobre 2024



Valutazione cardiologica e percorso terapeutico per l'amiloidosi da TTR

La valutazione cardiologica per i pazienti sospettati di ATTRv prevede un approccio diagnostico completo, che include:

- una visita cardiologica approfondita,
- elettrocardiogramma (ECG),
- ecocardiogramma,
- dosaggio di biomarcatori come NT-pro-BNP o BNP e troponine ad alta sensibilità,
- monitoraggio con ECG Holter,
- risonanza magnetica cardiaca, da eseguire in casi selezionati in base al giudizio dello specialista,
- scintigrafia ossea *total-body* con bifosfonati per valutare eventuali captazioni a livello cardiaco.

Inoltre, può essere necessaria una biopsia delle ghiandole salivari minori o degli organi coinvolti. È importante notare che, anche in presenza di segni clinici tipici della malattia e in pazienti provenienti da aree endemiche, un risultato negativo non esclude la diagnosi. In tali casi, è essenziale proseguire con ulteriori esami genetici e scintigrafici. È stato osservato che la biopsia del grasso periombelicale è frequentemente negativa nelle forme di ATTR.

Dopo aver confermato la diagnosi, si procede con la valutazione del performance status e del *Modified Body Mass Index* (mBMI), calcolato moltiplicando il BMI per il livello di albuminemia (g/L), per valutare lo stato nutrizionale e l'eventuale presenza di cachessia.

Approccio terapeutico

La gestione terapeutica dell'ATTRv si basa su tre pilastri principali:

1. Terapia di supporto e controllo delle manifestazioni cliniche:
 - Aritmie: gestione farmacologica o impianto di *pacemaker*.
 - Scompenso cardiaco: utilizzo di diuretici, ACE inibitori e ultrafiltrazione peritoneale nei casi refrattari.
 - Ipotensione ortostatica: trattamento con midodrina e compressione elastica degli arti inferiori.
 - Disturbi gastrointestinali: impiego di metoclopramide per migliorare la motilità intestinale.
 - Diarrea severa: trattamento con loperamide.
 - Dolore neuropatico: utilizzo di farmaci come pregabalin, gabapentin, amitriptilina o duloxetina.
 - Sindrome del tunnel carpale: correzione chirurgica.
 - Xerostomia: trattamento con cevimelina.
 - Ipoglicemia: gestione con assunzione di glucosio.



- Insufficienza renale: utilizzo di diuretici, emodialisi o dialisi peritoneale.
- Anemia: somministrazione di eritropoietina, ferro, vitamina B12 e acido folico.
- Ipotiroidismo: terapia sostitutiva con levotiroxina.
- Amiloidosi oculare: interventi come vitrectomia o trabeculotomia.

Questo approccio integrato mira a controllare i sintomi, migliorare la qualità della vita e prevenire la progressione delle complicanze legate alla malattia.

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini. Adozione del PDTA dell'amiloidosi (5)

Attualmente, in Italia non esistono PDTA specificamente dedicati e strutturati alla ATTRv-PN, una condizione che colpisce principalmente il sistema nervoso periferico e autonomo. In questo caso, come riferimento per l'analisi, è stato utilizzato il PDTA sviluppato dall'Ospedale San Camillo-Forlanini, che, pur essendo focalizzato sull'amiloidosi cardiaca (CA), offre una struttura organizzativa e gestionale applicabile, con opportuni adattamenti, anche alla gestione di altre manifestazioni dell'amiloidosi da transtiretina, come l'ATTRv-PN. Questo approccio consente di disporre di un modello integrato che possa essere un punto di partenza per sviluppare percorsi più specifici e mirati alla gestione delle neuropatie associate alla transtiretina.

In Italia, infatti, sono ancora poche le Regioni, le Aziende Sanitarie e i presidi ospedalieri che hanno implementato un PDTA specifico per la CA. Questo PDTA sviluppato dall'AOSCF, ha i seguenti obiettivi:

- Stabilire un processo diagnostico mirato per identificare la presenza di "ipertrofia ventricolare sinistra associata a segni e sintomi specifici (*red flags*)";
- Garantire la presa in carico di pazienti con sospetta o confermata diagnosi di CA, monitorando le varie fasi della malattia attraverso un percorso multidisciplinare basato su evidenze scientifiche e *best practice*, al fine di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza a lungo termine;
- Facilitare e ottimizzare il percorso gestionale dei pazienti in collaborazione con specialisti e strutture interne, per ridurre i tempi di diagnosi;
- Assicurare la prescrizione tempestiva di terapie capaci di modificare il decorso della malattia e/o alleviarne i sintomi;
- Migliorare la qualità delle cure attraverso il monitoraggio di indicatori di processo e l'utilizzo appropriato delle risorse disponibili;
- Potenziare la comunicazione tra i membri del *team* multidisciplinare, lo staff medico, i pazienti e le loro famiglie, garantendo il trasferimento delle informazioni ai medici curanti e collaborando con i servizi territoriali per la gestione domiciliare della terapia;
- Creare un sistema di raccolta e analisi dei dati, favorendo un flusso informativo efficace a livello regionale e interregionale;



- Promuovere la ricerca collaborativa e la formazione di personale specializzato, con l'obiettivo di produrre e diffondere nuove conoscenze sulla CA;
- Integrare il Centro con la rete delle cure intermedie (case di comunità, ospedali di comunità, assistenza domiciliare integrata) e con i servizi territoriali riabilitativi e socio-sanitari per garantire un approccio coordinato e completo alla gestione del paziente.

Questo approccio mira a migliorare la diagnosi, il trattamento e la qualità delle cure per i pazienti affetti da CA, favorendo una gestione integrata e multidisciplinare della patologia.

Centro per l'Amiloidosi Cardiaca: Struttura e Attività

Il Centro per l'Amiloidosi Cardiaca opera su tre livelli principali di attività, ciascuno con un ruolo specifico nella gestione e cura dei pazienti:

1. Ambulatori specializzati

- **Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco:** Attivo dal 1995, si occupa della gestione e del trattamento a lungo termine dei pazienti con insufficienza cardiaca di diversa origine, incluse cause ischemiche, valvolari, ipertensive, infiammatorie, cardiotossiche e da malattie infiltrative o del muscolo cardiaco. Questo ambulatorio è parte della Rete Nazionale IN-HF dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri ed è responsabile del coordinamento del PDTA per lo Scompenso Cardiaco aziendale.
- **Ambulatorio delle Cardiomiopatie:** Avviato nel 1998, è oggi riconosciuto come Centro di Riferimento Regionale per la AFD (malattie del muscolo cardiaco), come riportato nel Bollettino Ufficiale della Regione Lazio (BURL n. 20, 8 marzo 2018). Fa parte della Rete Regionale Malattie Rare.

Entrambi gli ambulatori sono situati al piano terra del Padiglione Puddu dell'Ospedale S. Camillo, facilmente accessibili anche per persone con disabilità, che possono raggiungere l'ingresso in auto previa autorizzazione. Questi ambulatori fanno parte dell'Unità Operativa Complessa (UOC) di Cardiologia e collaborano con i diversi servizi assistenziali (degenza ordinaria, terapia intensiva) e con unità ad alta specializzazione, come la Cardiologia Interventistica e l'Aritmologia. La UOC di Cardiologia è inoltre un Centro Prescrittore della Regione Lazio per terapie "*disease-modifying*", incluse quelle per la CA ATTR.

2. Day Hospital e Ambulatori Specialistici In questa sede si eseguono procedure diagnostiche strumentali non cardiologiche, biopsie e consulenze con specialisti dell'équipe multidisciplinare. Qui possono essere effettuate anche indagini aggiuntive e trattamenti infusionali prescritti dagli specialisti.

3. Ricovero in regime ordinario Riservato ai pazienti con gravi sintomi cardiologici, come scompenso cardiaco, aritmie o angina, non gestibili in ambulatorio. Il ricovero avviene presso l'Area Critica o nelle Unità di degenza Long e Week della UOC di Cardiologia.

In conformità con l'Intesa Stato-Regioni (23 marzo 2005, art. 4) e il recente documento normativo "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione di farmaci orfani", il Centro è



strutturato per garantire servizi specialistici attraverso un approccio multidisciplinare. Ciò include il coinvolgimento di specialisti provenienti da diverse Unità Operative, come Cardiologia, Ematologia, Radiologia, Medicina Nucleare, Nefrologia e Genetica.

Criteri di accesso al PDTA

I pazienti possono accedere al Centro tramite diverse modalità:

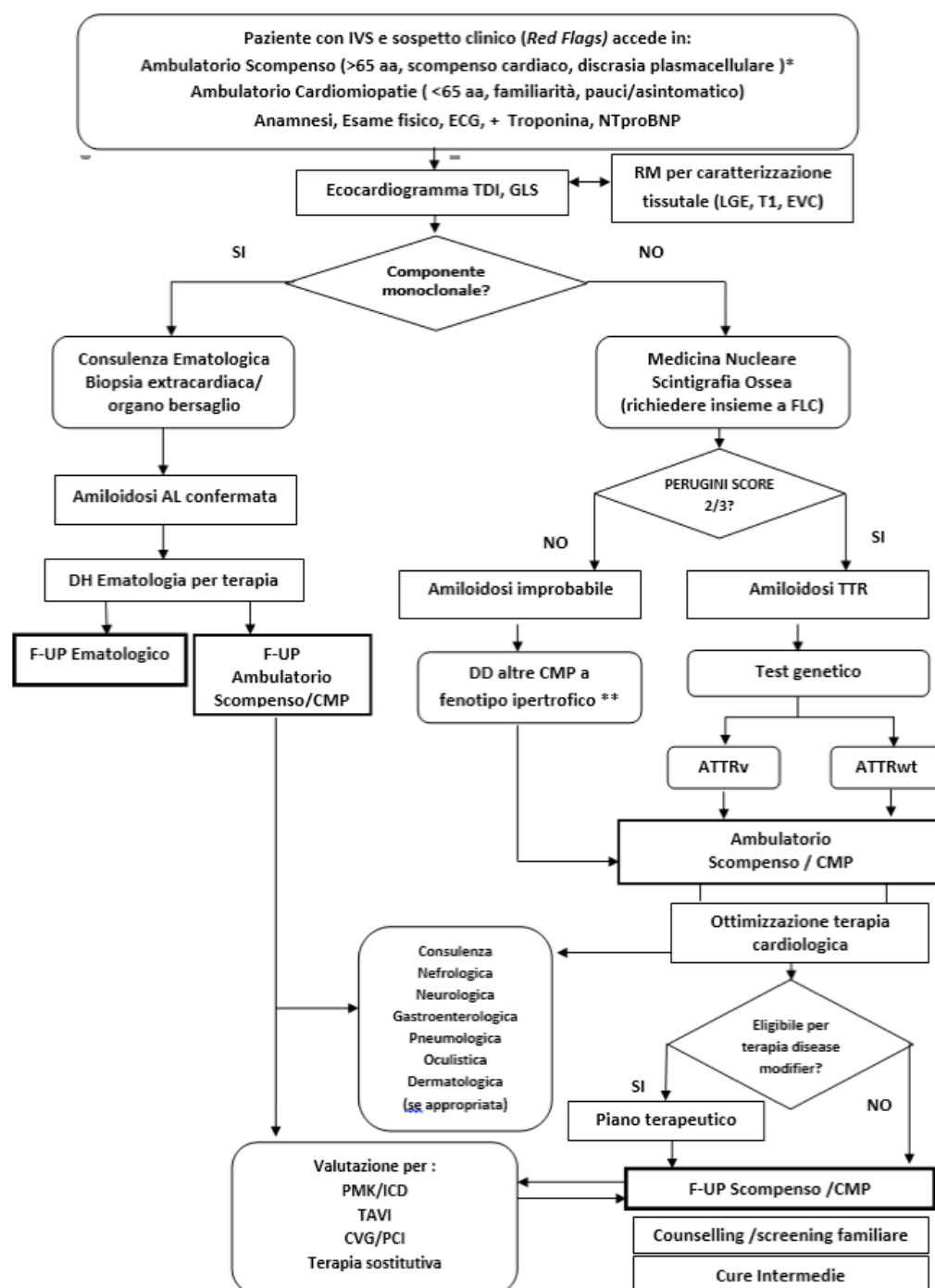
- **Richiesta di consulenza** da parte di specialisti di altre UOC aziendali.
- **Richiesta di visita** da parte di medici specialisti esterni o medici di medicina generale del territorio.

L'accesso è indicato per pazienti con sospetto di amiloidosi cardiaca, in presenza di segni o sintomi di coinvolgimento cardiaco, come ipertrofia ventricolare sinistra con spessore del setto interventricolare >12 mm associato a caratteristiche “*red flags*” cardiache o extracardiache.

Le segnalazioni possono essere effettuate direttamente agli ambulatori tramite mail aziendale, telefono o fax, accompagnate da una ricetta regionale per pazienti esterni o da una richiesta di consulenza (codice 6) per pazienti interni.



Figura 2– Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dell’Amiloidosi (Regione Lazio)



Fonte:

Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dell’Amiloidosi. Disponibile su: <https://www.scamilloforlanini.rm.it/documents/d/guest/adozione-del-percorso-diagnostico-terapeutico-assistenziale-dell-amiloidosi?download=true>. Ultimo accesso: ottobre 2024.



Conclusioni

L'introduzione di eplontersen rappresenta un'importante innovazione terapeutica per i pazienti con ATTRv-PN, con il potenziale di migliorare significativamente l'efficienza dei processi di cura. Grazie alla somministrazione mensile tramite autoiniettore sottocutaneo da parte del paziente o del *caregiver*, eplontersen offre una modalità di trattamento meno invasiva, che riduce il carico sulle strutture sanitarie, diminuisce la necessità di visite ospedaliere frequenti e consente un maggiore livello di autonomia per i pazienti, aspetto particolarmente critico in pazienti con limitazione funzionale legata alla patologia stessa. Questo approccio può alleviare il sovraccarico delle infrastrutture sanitarie, liberando risorse per altre aree critiche e aumentando la capacità delle strutture di affrontare ulteriori sfide assistenziali.

Per realizzare pienamente questi benefici, è fondamentale adottare un approccio integrato che consideri diversi elementi chiave. La formazione del personale sanitario è essenziale per garantire una corretta implementazione del trattamento, non solo in termini di prescrizione, ma anche nella capacità di educare i pazienti e i *caregiver* sull'uso sicuro e autonomo dell'autoiniettore. Parallelamente, i pazienti devono essere adeguatamente supportati attraverso programmi educativi che li aiutino a gestire il trattamento in modo indipendente, migliorando così l'aderenza terapeutica e riducendo il rischio di complicazioni.

Il monitoraggio regolare rappresenta un altro pilastro cruciale. La gestione proattiva degli effetti collaterali, comunque lievi, ed il monitoraggio continuo attraverso tecnologie di telemedicina possono garantire un alto livello di sicurezza per i pazienti, riducendo la necessità di interventi ospedalieri non programmati. Infine, è importante considerare la sostenibilità economica e organizzativa del sistema sanitario, bilanciando i costi iniziali di implementazione con i risparmi a lungo termine derivanti dalla riduzione dell'uso di infrastrutture complesse, dall'ottimizzazione delle risorse e dal miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

In conclusione, l'introduzione di eplontersen non è solo un'innovazione terapeutica, ma una possibilità di trasformare i percorsi di cura per ATTRv-PN, rendendoli più efficienti, sostenibili e orientati al paziente. Tuttavia, il successo di questa trasformazione dipende da una pianificazione attenta e da un investimento strategico nelle risorse umane e tecnologiche necessarie per garantire la piena integrazione del trattamento nel sistema sanitario. L'approccio delineato nella sezione dei PDTA per la gestione dell'amiloidosi cardiaca evidenzia l'importanza di un'organizzazione strutturata e multidisciplinare, in grado di rispondere alle complesse necessità diagnostiche e terapeutiche di questa patologia rara e invalidante. L'integrazione tra ambulatori specializzati, day hospital e ricoveri ordinari garantisce un percorso diagnostico-terapeutico completo, che combina tecnologie avanzate, terapie mirate e la collaborazione tra specialisti di diverse discipline. I criteri di accesso chiari e l'interazione tra strutture ospedaliere e territorio favoriscono una diagnosi precoce e un trattamento



tempestivo, migliorando la qualità della vita e le prospettive di cura per i pazienti. Tuttavia, è essenziale continuare a promuovere la consapevolezza della malattia tra i professionisti del settore sanitario e le istituzioni, poiché un'informazione diffusa è il primo passo per garantire che i pazienti ricevano una diagnosi tempestiva e trattamenti adeguati. L'implementazione di PDTA dedicati, specificamente progettati per affrontare la condizione oggetto del report, può migliorare notevolmente l'efficacia delle cure e l'esperienza del paziente. Allo stesso tempo, rafforzare la rete di supporto per i pazienti, tramite strutture sanitarie ben organizzate e servizi di assistenza specialistica, permette di garantire un approccio più completo e integrato alla malattia. Solo con un impegno continuo in questi ambiti, si potrà davvero migliorare la qualità della vita dei pazienti e ottimizzare gli interventi terapeutici.



Bibliografia

1. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, Guo YC, Wixner J, Ro LS, Calandra CR, Kowacs PA, Berk JL, Obici L, Barroso FA, Weiler M, Conceição I, Jung SW, Buchele G, Brambatti M, Chen J, Hughes SG, Schneider E, Viney NJ, Masri A, Gertz MR, Ando Y, Gillmore JD, Khella S, Dyck PJB, Waddington Cruz M; NEURO-TTRansform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. JAMA. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. doi: 10.1001/jama.2023.18688. PMID: 37768671; PMCID: PMC10540057.
2. MediNews. Comunicato stampa: Polineuropatia amiloide ereditaria da transtiretina, eplontersen ha dimostrato un miglioramento degli indicatori di malattia e della qualità di vita. [Pagina web]. Disponibile su: <https://www.medinews.it/newsletter/comunicato-stampa-polineuropatia-amiloide-ereditaria-da-transtiretina-eplontersen-ha-dimostrato-un-miglioramento-degli-indicatori-di-malattia-e-della-qualita-di-vita/> (ultimo accesso: [ottobre 2024]).
3. **AstraZeneca**. *Data on file*. [2024].
4. **Regione Piemonte – Malattie Rare**. *Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la polineuropatia amiloidotica ereditaria da transtiretina (ATTRv-PN)*. [Documento online]. Disponibile su: https://www.malattierarepiemonte.it/obj/files/dcmf/2022.11.23.13.50.21_28-IT.pdf (ultimo accesso: [ottobre 2024]).
5. **Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini**. *Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale dell'Amiloidosi Cardiaca*. Roma, 28 luglio 2023. Disponibile su richiesta.



Dominio

Aspetti etici



Topics & Issues del dominio

Aspetti ETICI (ETH)

Tabella 16 – Topics & Issues Aspetti etici (ETH)

Topic	Issue	Assessment element ID
Rapporto rischi-benefici	Quali sono i benefici e rischi conosciuti e stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata/non implementata?	F0010
Autonomia	La tecnologia è impiegata su soggetti che sono particolarmente vulnerabili?	F005
Autonomia	Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'formativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la	F0006
Giustizia ed equità	In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?	F0012



Introduzione

Obiettivo di questa sezione è identificare e discutere le questioni etiche collegate all'uso di eplontersen (Wainzua®, AstraZeneca), un oligonucleotide antisenso innovativo per la gestione dei pazienti adulti affetti da ATTRv-PN di stadio 1 o 2 negli adulti, che prevede una somministrazione mensile tramite autoiniettore sottocutaneo da parte del paziente o del *caregiver*.

In letteratura è reperibile un vasto numero di modelli e *framework* tramite cui condurre le analisi etiche nei processi di HTA (1, 2). Il dominio etico può, inoltre, o limitarsi a identificare e discutere le questioni etiche sollevate dall'uso di una determinata tecnologia sanitaria (*assessment*), o esitare nella elaborazione di pareri/raccomandazioni sulla eticità del suo impiego (*appraisal*).

La presente analisi utilizza come framework di riferimento l'*EUnetHTA Core Model Version 3.0* (3), che per il domain etico prevede di condurre un'analisi dando risposta a un set di 20 domande predefinite. Ai fini della presente analisi, di queste solo quattro (F0010; F0005; F0006; F0012) state ritenute rilevanti (Tabella 16): alcune non sono state prese in considerazione in quanto oggetto di analisi in altri domini; altre non sono state prese in considerazione per evitare *overlapping* e ripetizione di informazioni già incluse in altri domini. Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

La ricerca del materiale per condurre l'analisi si è basata su due strategie:

- La segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti etici eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata.
- La revisione di letteratura. Nessun articolo è stato identificato.

Pertanto, il materiale per svolgere l'analisi etica si è basato per la gran parte sulle evidenze acquisite dagli altri domini. In aggiunta, è stata utilizzata letteratura secondaria, identificata manualmente su *topic* collegati all'impiego della tecnologia oggetto di indagine.

Rapporto rischi benefici

F0010 – Quali sono i benefici e i danni conosciuti e stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata/non implementata?

Nel valutare l'eticità dell'impiego di un intervento sanitario, è fondamentale considerare due principi cardine dell'etica medica: il principio di non maleficenza e il principio di beneficiabilità. Il principio di non maleficenza impone di minimizzare i danni, cercando di evitare qualsiasi effetto negativo per i pazienti. Ogni decisione terapeutica dovrebbe essere attentamente analizzata per evitare di causare sofferenze inutili o di peggiorare la



qualità della vita dei pazienti coinvolti. Questo significa che il rischio di complicazioni, effetti collaterali o danni a lungo termine deve essere ridotto al minimo.

Parallelamente, il principio di beneficiabilità richiede che l'intervento sanitario produca un beneficio tangibile per il paziente, che può consistere nel miglioramento dello stato di salute, nella prevenzione di una patologia o nel sollievo da una condizione cronica.

Perché un intervento medico sia considerato eticamente accettabile, i benefici attesi devono superare i possibili effetti negativi. La valutazione del bilancio tra benefici e rischi richiede un'analisi approfondita che tenga conto di molteplici fattori, tra cui le condizioni di salute preesistenti del paziente, il contesto clinico e le alternative terapeutiche disponibili.

Eplontersen è stato approvato dalla FDA degli Stati Uniti nel dicembre 2023 per il trattamento dell'ATTRv-PN negli adulti e ha ricevuto l'approvazione dell'EC il 6 marzo 2025 (4), in seguito alla raccomandazione all'immissione da parte del CHMP dell'EMA nell'ottobre del 2024.

L'autorizzazione si è basata sui risultati di NEURO-TTRansform, uno studio clinico di fase 3, in aperto, a braccio singolo, randomizzato e condotto su più centri tra dicembre 2019 e aprile 2023, coinvolgendo pazienti reclutati da 40 strutture situate in 15 diversi Paesi.

Nell'ambito dello studio NEURO-TTRansform, il gruppo di pazienti trattato con eplontersen ha evidenziato una marcata riduzione dei livelli sierici di transtiretina, una minore progressione della neuropatia e un miglioramento della qualità di vita rispetto ai soggetti trattati con placebo, mantenendo al contempo un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole. Va osservato che per il timore che uno studio prospettico con controllo placebo potesse esporre inutilmente i partecipanti alle conseguenze di una patologia neurologica a rapida evoluzione e potenzialmente letale, il disegno dello studio è stato strutturato come indagine a braccio singolo con un gruppo di controllo basato su dati storici.

Pertanto, sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, si può affermare che eplontersen mostra un bilancio favorevole tra potenziali rischi e benefici. Tuttavia, tale valutazione presenta alcuni aspetti critici che impongono un attento monitoraggio nel tempo. In primo luogo, il numero limitato di pazienti trattati e, in secondo luogo, il confronto storico effettuato. Di conseguenza, risulta fondamentale promuovere la raccolta di dati di RWE, la conduzione di studi *post-marketing* e il monitoraggio della qualità di vita garantita dal trattamento.

Autonomia

F0005 – La tecnologia è impiegata su soggetti che sono particolarmente vulnerabili?

I pazienti adulti affetti da ATTRv-PN rappresentano una popolazione vulnerabile a causa delle molteplici sfide fisiche, emotive e sociali legate a questa patologia rara e complessa.



La malattia si manifesta inizialmente con sintomi di neuropatia periferica, come formicolio, intorpidimento, dolore e debolezza muscolare, spesso a partire dagli arti inferiori. Con il progredire della patologia, i pazienti possono sviluppare una grave disabilità motoria, perdendo la capacità di camminare autonomamente e diventando dipendenti da ausili o assistenza per le attività quotidiane. Questa perdita di autonomia fisica rende i pazienti estremamente vulnerabili, in quanto richiedono un supporto costante per gestire la loro condizione. Oltre al coinvolgimento del sistema nervoso periferico, la malattia può colpire altri organi, aggravando ulteriormente la fragilità dei pazienti. L'impatto psicologico ed emotivo è un altro aspetto cruciale che contribuisce alla vulnerabilità dei pazienti. La diagnosi di una malattia rara, progressiva e potenzialmente fatale può causare ansia, depressione e un profondo senso di isolamento. Molti pazienti e le loro famiglie possono sperimentare ritardi nella diagnosi e difficoltà nell'accesso a cure specialistiche. La mancanza di consapevolezza sulla malattia, anche tra gli operatori sanitari, può aggravare il senso di abbandono e frustrazione.

Inoltre, i pazienti spesso si trovano ad affrontare sfide sociali ed economiche significative. La gestione della malattia richiede un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di neurologi, cardiologi, gastroenterologi, genetisti e altri specialisti.

La vulnerabilità dei pazienti è quindi multidimensionale, comprendendo aspetti fisici, emotivi, sociali e organizzativi. Per affrontare queste sfide, è essenziale un approccio olistico che includa non solo il trattamento dei sintomi, ma anche il supporto psicologico, l'educazione del paziente e della famiglia, e la promozione di politiche sanitarie che garantiscano un accesso equo alle cure.

F0006 – Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'informativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?

Un altro elemento essenziale che fonda l'eticità dell'impiego di una determinata tecnologia sanitaria è dato dal rispetto dell'autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico deve ispirarsi al principio del rispetto dell'autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell'esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quel processo mediante il quale il paziente o, nel caso dei minori, il genitore o il tutore legale riceve tutte le informazioni necessarie per comprendere i benefici, i rischi e le alternative disponibili alla vaccinazione. In particolare, una corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero, volontario e consapevole: il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare.

Non discostandosi da altre forme di intervento terapeutico, l'esercizio della pratica del consenso informato in riferimento a eplontersen è la medesima di qualsiasi altro intervento terapeutico. Tuttavia, per il grado di



incertezza che ad oggi accompagna l'impiego di questa terapia, e per tutte le ragioni esposte nel paragrafo precedente, va da sé che l'informativa da fornire ai pazienti debba essere particolarmente chiara e dettagliata, e la verifica della sua comprensione da parte dei pazienti ad opera dei medici particolarmente scrupolosa.

Prima di avviare la terapia con eplontersen, il paziente deve pertanto ricevere una spiegazione dettagliata sull'indicazione terapeutica, i benefici attesi, i possibili rischi e gli effetti avversi, le alternative terapeutiche, la modalità di somministrazione del farmaco e la revocabilità del consenso.

Giustizia ed equità

F0012 – In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?

Un ulteriore criterio per valutare l'eticità di un trattamento sanitario è rappresentato dalla giusta distribuzione delle risorse (5, 6).

Quando si introducono nuove tecnologie, è cruciale considerare sia i costi iniziali di acquisizione e distribuzione, sia i potenziali benefici a lungo termine, come la riduzione dell'incidenza delle malattie e il calo delle spese per le cure. Ad esempio, un trattamento può richiedere un investimento iniziale considerevole, ma nel lungo periodo può contribuire a ridurre le spese legate al trattamento di complicanze gravi, ospedalizzazioni e patologie croniche. Questo processo favorisce l'ottimizzazione delle risorse disponibili, che possono essere reinvestite in altre aree di necessità sanitaria.

L'analisi dell'impatto economico ha evidenziato che l'adozione di eplontersen per la gestione dei pazienti affetti da ATTRv-PN risulta essere pressoché neutrale per il SSN, con un impatto quantificato in **215.470,39** su un triennio. Questo aumento è compensato da una riduzione rilevante dei costi legati alle terapie attualmente disponibili.

Nell'analisi di costo-efficacia, eplontersen si è dimostrato superiore rispetto al principale comparatore, vutrisiran, su un orizzonte temporale di 20 anni. Sebbene non siano emerse differenze in termini di sopravvivenza, eplontersen offre un beneficio significativo in termini di qualità di vita con un risparmio complessivo di €58.021. L'analisi di sensibilità, sia deterministica che probabilistica, ha confermato la solidità dei risultati, mettendo in luce come eplontersen rappresenti una soluzione economicamente vantaggiosa con un profilo di efficacia superiore rispetto a vutrisiran.

In sintesi, l'introduzione di eplontersen non solo ottimizza gli esiti clinici nei pazienti con ATTRv-PN, ma favorisce anche un utilizzo più efficiente delle risorse sanitarie del SSN. Pertanto, l'adozione del farmaco è in linea con i criteri di un'equa allocazione delle risorse.



Bibliografia

1. Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Campbell K, Goeree R. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Apr;14(2):203–20
2. Hofmann B, Lysdahl KB, Droste S. Evaluation of ethical aspects in health technology assessment: more methods than applications? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Feb;15(1):5–7
3. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model 3.0. 2016. Patients and Social aspects (SOC). In: www.htacoremodel.info (accesso del 09/06/2024).
4. Commissione Europea. (2025). *Decisione di esecuzione della Commissione del 6 marzo 2025 che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "Wainzua - eplontersen", un medicinale per uso umano.* Disponibile su: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250306164616/dec_164616_it.pdf - ultima visita aprile 2025
5. Palazzani L. Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie. *Med E Morale.* 1996 Oct 31;45(5):901–21
6. Sacchini D, Refolo P, Minacori R, Comoretto N, Pietro MLD, Spagnolo AG. Etica e allocazione delle risorse in sanità. *Medicina e Morale* 2010; 6, <https://medicinaemorale.it/index.php/mem/article/view/19>



Dominio

Aspetti sociali



Topics & Issues dei domini

Aspetti SOCIALI (SOC)

Tabella 17 – Topics & Issues Aspetti sociali (SOC)

Topic	Issue	Assessment element ID
Area prospettiva paziente	Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?	H0100
Area prospettiva paziente	Quale carico per i <i>caregiver</i> ?	H0002
Questioni legate alla comunicazione	Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la <i>adherence</i> ?	H0203
Aspetti relativi ai gruppi sociali	Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?	H0201



Introduzione

La presente analisi esamina, dal punto di vista del dominio sociale (SOC) all'interno di un processo di HTA, la tecnologia sanitaria eplontersen (Wainzua®, AstraZeneca), un oligonucleotide antisense innovativo per la gestione dei pazienti adulti affetti da ATTRv-PN di stadio 1 o 2 negli adulti, che prevede una somministrazione mensile tramite autoiniettore sottocutaneo da parte del paziente o del *caregiver*.

Il dominio SOC rappresenta una delle aree analitiche all'interno di un processo HTA (1). Il dominio SOC considera la prospettiva di pazienti/soggetti/*caregiver* e gruppi sociali che usano e/o sono coinvolti a vario titolo nell'utilizzo di una determinata tecnologia oggetto di HTA, con particolare riferimento alle esperienze, attitudini, preferenze, valori ed aspettative riguardanti i problemi di salute e la sua erogazione da parte di un servizio sanitario. Infine, il dominio in oggetto rileva anche gli aspetti inerenti alla comunicazione sull'uso efficace della tecnologia considerata da parte dei singoli e/o di gruppi sociali (2, 3, 4). Ne consegue dunque che il dominio SOC si interfaccia con gli altri domini HTA, particolarmente quello riguardante la efficacia clinica (EFF), la sicurezza (SAF), gli aspetti economici (ECO), organizzativi (ORG), etici (ETH) e legali (LEG) (5).

Metodo

Sono disponibili diverse metodologie mediante le quali condurre valutazioni sociali in un processo di HTA [6]. Anche la presente analisi SOC si è avvalsa della specifica griglia contenuta nella versione 3.0 dell'*HTA Core Model* dell'*European Network for Health Technology Assessment* (1). Per il dominio SOC questa metodologia prevede un set di 8 domande relative a tre aree di interesse: la prospettiva del paziente (4 domande); gli aspetti relativi a gruppi sociali (2 domande) e le questioni legate alla comunicazione (2 domande).

Dal set di domande ne sono state selezionate quattro, a cura degli autori:

- due dall'area "prospettiva del paziente": Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa? (H0100); Quale carico per i *caregiver*? (H0002);
- una dall'area "questioni legate alla comunicazione": Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la *adherence*? (H0203);
- una dall'area "aspetti relativi ai gruppi sociali": Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili? (H0201).

Il criterio di scelta delle domande è stata la necessità di evitare sovrapposizioni/ripetizioni con altri domini.

Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica, uno con formazione filosofica.



Materiali

La ricerca del materiale per condurre l'analisi sociale è stata basata su due strategie:

- la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti sociali eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata.
- la revisione di letteratura. Nessun articolo riportante processi di HTA sulla tecnologia in oggetto è stato identificato sul database PubMed né sull'*International HTA Database*. Su web è stato rintracciato un report della *Canada's Drug Agency (Drugs, Health Technologies and Systems)*, di interesse per la presente analisi (7).

Pertanto, il materiale per svolgere l'analisi sociale si è basato per la gran parte sui risultati acquisiti dagli altri domini del presente report.

Area prospettiva paziente

H0100 - Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?

Pur non essendo ancora disponibili studi specifici sul livello di soddisfazione dei pazienti rispetto all'utilizzo della tecnologia in oggetto, una survey con questionario, interviste ed una tavola rotonda condotte su 51 pazienti canadesi con ATTRv-PN (7) afferenti alla *Transthyretin Amyloidosis Canada (TAC)* segnala le aspettative generali dei malati rispetto alla loro condizione clinica. Le terapie finora disponibili sono caratterizzate da benefici, ma anche da effetti collaterali indesiderabili e costi nonché posologie impegnative. D'altro canto, TAC rileva che non ogni terapia sortisce eguale beneficio clinico in tutti i pazienti. Pertanto, TAC indica le seguenti aspettative: la disponibilità generale a trattamenti diversificati; terapie con modalità di somministrazione e posologie più convenienti; trattamenti che migliorino la qualità della vita, tenuto conto della perdita di autonomia e indipendenza che causa effetti sulla vita personale e sociale/lavorativa.

Gli studi disponibili su eplontersen¹ mostrano che questa tecnologia "riduce significativamente la concentrazione sierica di transtiretina, arresta la progressione del danno neurologico e migliora la qualità della vita dei pazienti che convivono con questa patologia" essendo una terapia auto-somministrabile. A tale riguardo, la formazione del personale sanitario è essenziale per garantire una corretta implementazione del trattamento, non solo in termini di prescrizione, ma anche nella capacità di educare i pazienti e i *caregiver* sull'uso sicuro e autonomo dell'autoiniettore. Parallelamente, i pazienti devono essere adeguatamente supportati attraverso programmi

¹ Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo CUR del presente report di HTA.



educativi che li aiutino a gestire il trattamento in modo indipendente, migliorando così l'aderenza terapeutica e riducendo il rischio di complicazioni.

H0002 - Quale carico per i *caregiver*?

Dai dati disponibili (7) si evince che in generale pazienti e *caregiver* rilevano come l'ATTRv-PN implichi difficoltà relative:

- agli spostamenti legati a controlli e somministrazione (invasiva) delle terapie in ambiente ospedaliero legati alla ingravescenza della neuropatia (tempo necessario per il viaggio e per l'infusione);
- ai costi associati a viaggio e parcheggio, i costi dei farmaci e la necessità di assentarsi dal lavoro (perdita di produttività lavorativa) e da altre attività sociali.

È stato inoltre osservato che la riduzione dei ricoveri ospedalieri è considerata da pazienti/*caregiver* un risultato importante nel trattamento dell'ATTRv-PN, dal momento che molti malati sono anziani e hanno un sistema immunitario fragile. Di conseguenza, i dati indicano che la domiciliazione terapeutica sia un fattore rilevante per un nuovo trattamento, evidenziando che l'autosomministrazione della terapia, come è il caso di eplontersen, si traduce in una maggiore libertà e una minore dipendenza dalle reti di infusione e dalle visite cliniche, nonché in una riduzione delle giornate lavorative perse, dunque in un risparmio in termini di costi diretti e indiretti, come anche confermato dalla preliminare valutazione dell'impatto sociale della tecnologia in oggetto contenuta nel dominio ECON del presente report.

Questioni legate alla comunicazione

H0203 - Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la *adherence*?

Considerando quanto sopra delineato, è necessario che i pazienti e/o i *caregiver* siano adeguatamente informati ed aggiornati, puntualmente e realisticamente, in ordine alla terapia con eplontersen, così come al profilo efficacia/sicurezza, e ad ogni ulteriore relativa informazione, facilitando l'esercizio responsabile della autonomia del soggetto e la conseguente espressione di un libero, consapevole e volontario consenso/aderenza alla terapia.²

Il tema della comunicazione riguarda due livelli fondamentali:

1. il paziente (salute individuale). I bisogni e le preferenze dei pazienti eleggibili alla terapia con eplontersen fanno riferimento in generale alla singolarità di ogni individuo e, pertanto, alla capacità di costruire una "alleanza

² Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo ETH del presente report.



terapeutica” efficace con il medico curante, richiedendosi così un ruolo proattivo del paziente. La informazione/formazione dovrebbe focalizzarsi:

- sul fatto che l’utilizzo di eplontersen mostra un profilo rischio/beneficio positivo, sempre aggiornabile alla luce dei periodici rapporti di farmacovigilanza;
- sul confronto con gli altri trattamenti disponibili fornendo una panoramica sia delle opzioni terapeutiche sia delle raccomandazioni sanitarie attuali;
- sui rigorosi e costanti controlli di sicurezza (studi laboratorio, studi post-marketing) cui vanno incontro tutti i farmaci durante tutto il loro “*life-cycle*”, tenendo conto degli standard previsti dalle autorità regolatorie internazionali e nazionali finalizzati ad assicurare che i farmaci siano sicuri ed efficaci prima di essere somministrati ai pazienti così come di prendere misure adeguate nel caso si manifestino eventi avversi seri;
- inoltre, come si legge nel capitolo ORG del presente report, è importante che i pazienti siano “adeguatamente supportati attraverso programmi educativi che li aiutino a gestire il trattamento in modo indipendente, migliorando così l'aderenza terapeutica e riducendo il rischio di complicazioni”.

2. La comunità civile (salute pubblica). Va promossa e mantenuta la consapevolezza sociale della realtà dell'ATTRv-PN e delle sue possibilità di gestione clinica ottenibile attraverso campagne mirate di comunicazione sociale da parte degli organismi istituzionali, in collaborazione con le associazioni dei pazienti.

Aspetti relativi ai gruppi sociali

H0201 - Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?

Il principio di giustizia improntato ai principi ispiratori del SSN giustifica in linea di principio la disponibilità universale di farmaci efficaci e sicuri per il trattamento dell'ATTRv-PN assicurando al contempo la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti. Allo stato attuale, non sembrano sussistere ostacoli né organizzativi né giuridico-legislativi all’accesso ad ATTRv-PN, come evidenziato nei capitoli ORG, ECO ed ETH del presente report.



Bibliografia

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model 3.0. 2016. Patients and Social aspects (SOC). In: www.htacoremodel.info (accesso del 09/06/2024).
2. Bridges JF, Jones C. Patient-based health technology assessment: a vision of the future. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Winter;23(1):30-5. doi: 10.1017/S0266462307051549. PMID: 17234014.
3. Facey K. et al. Patients' perspectives in health technology assessment: A route to robust evidence and fair deliberation. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2010, 26: 334-340. Cambridge University Press.
4. Facey K. et al. Patient Involvement in HTA: What added value. *Pharmaceutical Policy and Law*. 2011; 13: 245-251
5. Lehoux P., Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in Health Technology Assessment. *Int J Technology Assess Health Care*; 2007, 23(1): 9-16.
6. Stich AK, Mozygemba K, Lysdahl KB, et al. Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019; 35 (2): 99-105.
7. <https://www.cda-amc.ca/eplontersen> (ultimo accesso del 17/06/25).



SCIENCE ECONOMICS LIFE

ALTEMS ADVISORY SRL

Largo Francesco Vito, 1
00168 Roma
+39 0630155863
info@altemsadvisory.it
www.altemsadvisory.it