

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: ONPATTRO (patisiran)

Indicazione: ONPATTRO è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da hATTR con polineuropatia in stadio 1 e stadio 2.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<p>Commento:</p> <p>L'amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (hATTR), proteina prodotta principalmente dagli epatociti con funzione di trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo, è una patologia rara, neuro-degenerativa, causata da mutazioni a carico del gene che codifica per questa proteina. La terapia si fonda sia sul trattamento sintomatico delle complicanze dovute alla deposizione delle fibrille di amiloide nei vari organi, che su trattamenti specifici diretti contro il processo amiloidogenico. L'OLT (trapianto ortotopico di fegato) è al momento l'unico trattamento eziologico approvato per i pazienti con hATTR. Ad oggi in Italia, da un punto di vista farmacologico, è disponibile una singola opzione terapeutica, tafamidis (Vyndaqel), indicata per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1, che tuttavia presenta un'efficacia clinica alquanto modesta. Per tale ragione, e in considerazione dell'assenza di alternative terapeutiche per i pazienti in stadio 2 si riconosce un bisogno terapeutico importante.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di	

	somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<p>Commento: In considerazione del raggiungimento dell'obiettivo primario di rilevanza clinica previsto dallo studio registrativo APOLLO (dimostrazione della superiorità di patisiran vs placebo in termini di variazioni della scala mNIS+7: LS Mean difference – 33,99 (I.C. -39,86,-28,13) p-value $9,262 \times 10^{-24}$), e verificato il raggiungimento degli obiettivi secondari, si ritiene di attribuire alla molecola un valore terapeutico aggiunto importante.</p>		
<p>QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADEpro: https://gradepro.org/)</p>		
ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		
<p>Commento: La qualità delle prove viene valutata come moderata in quanto si applica un singolo downgrading per qualità interna ad uno studio randomizzato e controllato.</p>		
<p>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</p>		
<p>Si riconosce a patisiran, medicinale che ha ricevuto la designazione di farmaco orfano, una innovatività piena in considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove moderata.</p>		

Domanda: Patisiran rispetto a placebo per amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia

Setting: pazienti con stadio di malattia I o II

Bibliografia: Adams et al. N Engl J Med 2018; 379:11-21; CHMP Assessment report EMA/CHMP/482446/2018

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	patisiran	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Variazione al mese 18, rispetto al baseline, del punteggio mNIS+7 (Score 0-304, dove punteggi più elevati sono indicativi di maggiore severità della patologia) (valutato con: punti; Scala da: 0 a 304)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	148	77	-	MD 33.99 points inferiore (39.86 inferiore a 28.13 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Variazione al mese 18, rispetto al baseline, del punteggio Norfolk QoL-DN (Score -4, 136 dove punteggi più elevati sono indicativi di maggiore severità della patologia) (valutato con: punti; Scala da: 0 a 304) (valutato con: punti; Scala da: -4 a 136)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	148	77	-	MD 21.1 points inferiore (27.2 inferiore a 15 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Presenza di sbilanciamento, tra i gruppi in studio, relativamente alle caratteristiche dei pazienti al baseline (V30M and cardiac subpopulation)

References

1. Adams et al. N Engl J Med 2018; 379:11-21;