

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 1-5/12/2025

Medicinale: AMVUTTRA (vutrisiran)

Nuova indicazione autorizzata: Amvuttra è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild-type o ereditaria in pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM).

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: cfr Nuova indicazione autorizzata

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

L'amiloidosi da transtiretina (ATTR) è una malattia sistemica progressiva, causata dalla deposizione anomala nel cuore, nei nervi e in altri organi di fibrille di amiloide formate dalla transtiretina. Esistono due forme principali: ereditaria (hATTR), dovuta a mutazioni del gene TTR con trasmissione autosomica dominante ed esordio in età adulta, e wild-type (wtATTR), acquisita in età adulta avanzata. Dati epidemiologici da studi realworld e da registri di patologia evidenziano una stima di prevalenza di amiloidosi cardiaca in Italia attorno allo 0.5-1.5% (comprensiva anche della amiloidosi AL). La forma ereditaria è invece una malattia rara con una prevalenza di 4.3 pazienti per milione di abitanti.

In entrambe le forme di ATTR, l'interessamento cardiaco è costituito da una cardiopatia restrittiva con pseudoipertrofia concentrica, scompenso cardiaco prevalentemente a frazione d'eiezione preservata, alterazioni della conduzione.

La cardiomiopatia può rappresentare l'unica manifestazione clinica della amiloidosi (fenotipo cardiaco) oppure può essere presente insieme ad un quadro di polineuropatia con prevalente interessamento del sistema nervoso periferico e autonomo (fenotipo misto); infine, in alcuni casi di amiloidosi TTR può essere presente solo la neuropatia/polineuropatia, in assenza di cardiopatia (fenotipo neurologico). La presenza di danno cardiaco incide sulla prognosi e si associa a una aspettativa di vita di 2-6 anni dalla diagnosi di ATTR, se non trattata.

Attualmente, la gestione della cardiomiopatia ATTR (ATTR-CM) prevede l'impiego di una terapia di supporto per lo scompenso cardiaco, le aritmie e le eventuali altre manifestazioni. Il trapianto di fegato è limitato a casi isolati. Terapie

specifiche disponibili sono rappresentate da tafamidis (rimborsato dal 2021, con limitazione ai pazienti in classe NYHA I e II) e acoramidis (rimborsato da novembre 2025, anche nei pazienti in classe NYHA III), entrambi stabilizzatori della TTR tetramerica che riducono la sua dissociazione in monomeri amiloidogenici. In un follow-up mediano di 30 mesi sia tafamidis che acoramidis, nei rispettivi studi verso placebo, hanno dimostrato di ridurre di circa il 30% la mortalità da tutte le cause e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Per la forma di ATTR ereditaria a fenotipo misto sono anche disponibili terapie di knock-down della TTR (patisiran, inotersen e lo stesso farmaco in domanda vutrisiran) che potrebbero essere utilizzate off label nelle forme a solo fenotipo cardiaco.

A motivo della disponibilità di specifiche opzioni terapeutiche che hanno dimostrato benefici seppur ancora limitati su hard endpoint, il **bisogno terapeutico** è considerato **moderato**.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili 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 relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata 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 una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso endpoint secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	X

L'approvazione di vutrisiran per il trattamento della ATTR-CM si è basata sui risultati di efficacia e sicurezza dello studio HELIOS-B, di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 36 mesi, controllato con placebo, condotto in 655 pazienti adulti con amiloidosi ATTR (ereditaria o wild-type) con cardiomiopatia. Al termine del periodo in doppio cieco, i pazienti idonei sono stati arruolati nel periodo di estensione in aperto fino a 24 mesi, ancora in corso.

La randomizzazione dello studio è stata stratificata per uso di tafamidis al basale, tipo di malattia ATTR (ereditaria o wild-type), severità della malattia ed età al basale (classe I o II della NYHA ed età < 75 anni rispetto a tutte le altre).

Le caratteristiche al basale dei pazienti erano generalmente rappresentative della popolazione con ATTR-CM: l'età mediana era di 77 anni; la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (93%), presentava amiloidosi ATTR di tipo wild-type (88%) e insufficienza cardiaca di classe NYHA II (78%). Il 35% circa aveva anche una storia di neuropatia/polineuropatia. Circa il 40% assumeva tafamidis al basale, mentre alla fine dello studio erano >50%. Inoltre, al basale il 3% dei pazienti assumevano inibitori del SGLT2 e l'80% diuretici dell'ansa per via orale; nel corso dello studio, il 33% dei pazienti ha iniziato una terapia con SGLT2i.

L'endpoint primario dello studio era un composito di morte per tutte le cause ed eventi cardiovascolari ricorrenti (definiti come ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari o visite urgenti per scompenso cardiaco) durante il periodo in doppio cieco fino a 36 mesi. La morte per tutte le cause fino a 42 mesi è stata inclusa come endpoint secondario separato. Altri endpoint secondari: la capacità funzionale, valutata con il test del cammino in 6 minuti (6-MWT); lo stato di salute valutato tramite il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary (KCCQ-OS); la classe NYHA.

Tutti gli endpoint sono stati valutati separatamente nella popolazione complessiva e nella popolazione in monoterapia, definita dai pazienti che non ricevevano tafamidis al basale (circa il 60%).

Sia nella popolazione complessiva che nella popolazione in monoterapia, il trattamento con vutrisiran rispetto al placebo ha ridotto di circa il 30% il rischio di morte per qualsiasi causa e di eventi cardiovascolari ricorrenti (nella popolazione complessiva HR 0,72; IC95% 0,56-0,93, $p=0,01$; nella popolazione in monoterapia HR 0,67; IC95% 0,49-0,93; $p=0,02$). Questo beneficio è stato coerente in entrambe le componenti dell'esito primario. Nella popolazione complessiva hanno avuto almeno un evento dell'esito primario 125 pazienti (38%) nel gruppo vutrisiran e 159 (48%) nel gruppo placebo; 76 pazienti (39%) nel gruppo vutrisiran e 105 (53%) nel gruppo placebo della popolazione in monoterapia. Le curve di Kaplan-Meier hanno iniziato a divergere dopo circa 6 mesi. Effetti simili sono stati osservati per l'esito primario in tutti i sottogruppi prespecificati che includevano età, uso di tafamidis, classe NYHA, livelli basali di NT-proBNP. In particolare, vutrisiran ha determinato rispetto al placebo una riduzione numerica del rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi CV ricorrenti anche nel sottogruppo di pazienti NYHA III (popolazione complessiva, $n=62$: HR 0,68, IC95% 0,33-1,141; popolazione in monoterapia, $n=27$: HR 0,31, IC95% 0,09-1,02).

Vutrisiran ha anche determinato una riduzione del 35% del rischio relativo di decesso per qualsiasi causa a 42 mesi (popolazione complessiva HR 0,65; IC95% 0,46-0,90; $p=0,01$; popolazione in monoterapia HR 0,66; IC95% 0,44-0,97; $p=0,045$). Tra i pazienti della popolazione complessiva, a 42 mesi di follow-up, 60 pazienti (18%) nel gruppo vutrisiran e 85 (26%) nel gruppo placebo erano deceduti per qualsiasi causa. Nella popolazione in monoterapia, ci sono stati 43 decessi (22%) nel gruppo vutrisiran e 58 (29%) nel gruppo placebo. In entrambe le popolazioni, sono stati osservati effetti simili per quanto riguarda il decesso per qualsiasi causa in tutti i sottogruppi prespecificati.

Un effetto del trattamento statisticamente significativo con vutrisiran è stato osservato per la distanza percorsa nel 6-MWT, il punteggio KCCQ-OS e la classe NYHA stabile o migliorata, sia nella popolazione complessiva sia nella popolazione trattata in monoterapia, con risultati coerenti in tutti i sottogruppi studiati.

Non sono disponibili confronti diretti tra vutrisiran e le altre opzioni disease-modifying per il trattamento della ATTR-CM. Una meta-analisi (Prata AA 2025), che ha incluso RCT di terapie ATTR-specifiche vs placebo, ha evidenziato nell'analisi aggregata che queste terapie sono associate a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (RR 0,70; IC95% 0,60-0,83; $p<0,01$; $I^2 = 0\%$) ma senza differenze di efficacia tra stabilizzatori di TTR e terapie knock-down ($p=0,97$).

Nello studio HELIOS-B il profilo di sicurezza di vutrisiran è risultato coerente con quanto già noto dallo studio HELIOS-A, condotto nei pazienti con amiloidosi ATTR con polineuropatia, e dal successivo utilizzo post-marketing e con quanto atteso nella popolazione di pazienti e nella patologia di base.

A motivo della mancanza di una maggiore efficacia dimostrata rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione, il **vantaggio terapeutico aggiunto** è considerato **non valutabile**.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	X
Bassa	☐	Molto bassa	☐

*Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio HELIOS-B (ALN-TTRSC02-003), randomizzato, controllato vs placebo, della durata di 36 mesi che ha valutato come esito primario composito la morte per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari ricorrenti (definiti come ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari o visite urgenti per scompenso cardiaco) e come esito secondario la morte per tutte le cause fino a 42 mesi. È stato applicato un downgrading per validità interna dello studio (nel corso dello studio era consentito iniziare il trattamento con tafamidis o altri farmaci, es. inibitori SGLT2, potenzialmente condizionanti l'esito). Pertanto, la **qualità delle prove** è da considerarsi **moderata**.*

Giudizio Complessivo sull'Innovatività:

*Si ritiene che a **AMVUTTRA** non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico **moderato**, vantaggio terapeutico aggiunto **non valutabile** e qualità delle prove **moderata**.*

Domanda: Vutrisiran rispetto a placebo per la cardiomiopatia da amiloidosi da transtiretina, wild-type e ereditaria

Setting: pazienti adulti con cardiomiopatia da amiloidosi da transtiretina, wild-type e ereditaria

Bibliografia: Fontana M, Berk JL, Gillmore JD et al, for the HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. N Engl J Med 2025; 392: 33-44, doi: 10.1056/NEJMoa2409134
EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vutrisiran	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Morte per tutte le cause ed eventi cardiovascolari ricorrenti (ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari o visite urgenti per scompenso cardiaco) nella popolazione complessiva - esito primario - (follow up: 36 mesi)

1 ^a	studi randomizzati ^b	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	125/326 (38.3%)	159/328 (48.5%)	HR 0.72 (0.56 a 0.93)	105 meno per 1.000 (da 175 meno a 24 meno)	 Moderata ^c	CRITICO
----------------	---------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	--	---------

Morte per tutte le cause nella popolazione complessiva - esito secondario - (follow up: 42 mesi)

1 ^a	studi randomizzati ^b	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	60/326 (18.4%)	85/328 (25.9%)	HR 0.65 (0.46 a 0.90)	82 meno per 1.000 (da 130 meno a 23 meno)	 Moderata ^c	CRITICO
----------------	---------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	--	---------

Morte per tutte le cause ed eventi cardiovascolari ricorrenti (ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari o visite urgenti per scompenso cardiaco) nella popolazione in monoterapia (no tafamidis al basale) - esito primario - (follow up: 36 mesi)

1 ^a	studi randomizzati ^b	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	76/196 (38.8%)	105/199 (52.8%)	HR 0.67 (0.49 a 0.93)	133 meno per 1.000 (da 220 meno a 25 meno)	 Moderata ^c	CRITICO
----------------	---------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	---	--	---------

Morte per tutte le cause nella popolazione in monoterapia (no tafamidis al basale) - esito secondario - (follow up: 42 mesi)

1 ^a	studi randomizzati ^b	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	43/196 (21.9%)	58/199 (29.1%)	HR 0.66 (0.44 a 0.97)	88 meno per 1.000 (da 151 meno a 7 meno)	 Moderata ^c	CRITICO
----------------	---------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	---	--	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

- a. Studio HELIOS-B (ALN-TTRSC02-003)
- b. Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 36 mesi. Randomizzazione stratificata in base a: uso di tafamidis al basale (si vs no), tipo di amiloidosi ATTR (variante vs wild type), classe NYHA ed età al basale (classe NYHA I o II ed età <75 anni vs tutti gli altri).
- c. nel corso dello studio era consentito iniziare il trattamento con tafamidis o altri farmaci (es. inibitori SGLT2) potenzialmente condizionanti l'esito