



Università
degli Studi di
Messina

DIPARTIMENTO DI MEDICINA
CLINICA E SPERIMENTALE

Direttore: Prof.re Carmelo Rodolico

AVVISO PUBBLICO

di ricerca di Enti/Aziende finanziatori non condizionati del progetto:

Rischio di trombocitopenia in pazienti con Amiloidosi ereditaria legata a mutazioni del gene transtiretina sottoposti a terapia di silenziamento genico con inotersen: dati Real-word su safety e gestione del farmaco

1- CARATTERISTICHE DEL PROGETTO

- a) Promotore dello studio: Prof. Anna Mazzeo
- b) Struttura coinvolta: UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari
- c) Valore del progetto: Euro 16.800,00 (sedecimilaottocento), per i costi del personale per la realizzazione del progetto (borsa di studio per laureati in Biologia, Biotecnologia, Psicologia, Fisioterapia)
- d) Il supporto richiesto verrà impiegato esclusivamente per la conduzione dello studio e il progetto sarà condotto in conformità e nel rispetto delle disposizioni di cui al Decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004.
- e) Durata progetto: 12 mesi con inizio in seguito all'approvazione da parte del Comitato Etico Interaziendale di Messina
- f) Responsabile del progetto e della relazione intermedia e finale: Prof.ssa Anna Mazzeo mail : amazzeo@unime.it

2- SCADENZA DELL'AVVISO E LETTERE DI INTENTI

2.1 Le lettere di intenti relative all'avviso de quo, redatte in conformità al modello fac-simile riportato in calce al presente avviso, dovranno pervenire **entro e non oltre le ore 12,00 del 31 maggio 2025**.

2.2 Saranno considerate valide le lettere di intenti inoltrate, entro la data di scadenza dell'avviso, a mezzo PEC all'indirizzo dipartimento.dimed@pec.unime.it, indicando nell'oggetto: **"Partecipazione all'avviso pubblico per Enti/Aziende finanziatori non condizionati del progetto:**

Rischio di trombocitopenia in pazienti con Amiloidosi ereditaria legata a mutazioni del gene transtiretina sottoposti a terapia di silenziamento genico con inotersen: dati Real-word su safety e gestione del farmaco

Titolo del Progetto: Rischio di trombocitopenia in pazienti con Amiloidosi ereditaria legata a mutazioni del gene transtiretina sottoposti a terapia di silenziamento genico con inotersen: dati Real-word su safety e gestione del farmaco

PREMESSA:

La amiloidosi ereditaria legata a mutazioni sul gene transtiretina (hATTR) è una malattia genetica molto invalidante e a decorso progressivo (Gertz MA et al. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107-S112). Le mutazioni del gene TTR rendono la proteina transtiretina instabile e suscettibile a mal ripiegamenti con formazione di fibrille amiloidi con conseguente accumulo di sostanza amiloide in vari organi e apparati, in particolare nel sistema nervoso e nel cuore, talora con esito fatale.

La hATTR è una malattia multisistemica in cui la diagnosi precoce e' fondamentale per iniziare il trattamento precocemente, evitando il danno d'organo irreversibile (Adams et al. J Neurol. 2021 Jun;268(6):2109-2122). Di recente sono state messe in commercio nuove terapie per l'amiloidosi da transtiretina, tra cui molecole in grado di stabilizzare la TTR e altre capaci con meccanismi differenti di silenziare il gene mutato (Holm A et al. RNA Biol. 2022;19(1):594-608); Vita G et al. Neurol Sci. 2019 Apr;40(4):661-669

Una di queste e' l'inotersen che e' stato approvato da AIFA grazie ai dati dello studio clinico di Fase III NEURO-TTR, condotto in pazienti con hATTR e polineuropatia. I risultati della sperimentazione hanno dimostrato che i pazienti trattati con inotersen ottengono un beneficio significativo, rispetto al placebo, sia dal punto di vista della progressione della neuropatia (misurata con scala mNIS+7) sia per quanto riguarda la qualità di vita (valutata tramite questionario Norfolk QoL-DN. Coelho et al. Neurol Ther. 2021 Jun;10(1):375-389). Pertanto inotersen rappresenta un' arma terapeutica importante per la hATTR e alcuni dati indicano che i pazienti trattati continuano a registrare miglioramenti degli indici di neuropatia e qualità di vita, con effetti maggiori quando il trattamento viene instaurato precocemente.

Inotersen è un oligonucleotide antisense che lega e degrada negli epatociti l'mRNA della transtiretina mutata e normale, sopprimendo pertanto la sintesi di TTR. Esso viene somministrato per via sottocutanea una volta a settimana a domicilio del paziente. E' attualmente indicato per il trattamento di pazienti con hATTR e polineuropatia stadio 1 o 2.

Il trattamento con inotersen puo' associarsi, in alcuni individui, a riduzioni della conta piastrinica (trombocitopenia), pertanto il dosaggio deve essere talora modificato in base ai valori di laboratorio, eseguendo periodici monitoraggi. Gli studi di estensione a lungo termine del trial NEURO-TTR hanno dimostrato che, nei pazienti inclusi nello studio, il monitoraggio periodico della conta piastrinica si associava a un maggiore profilo di sicurezza del farmaco. Sono tuttavia necessari ulteriori studi di Real- word su piu' ampie casistiche di pazienti, per periodi piu' lunghi, al fine di standardizzare le modalita' di gestione del farmaco con particolare riguardo a tempo di monitoraggio delle piastrine, eventuali aggiustamenti posologici e/o utilizzo di steroidi per il trattamento della trombocitopenia.

- **OBIETTIVI GENERALI:**

Dati di Real – word sulla gestione di inotersen in pazienti con Amiloidosi ereditaria legata a mutazioni del gene transtiretina

- **OBIETTIVI SPECIFICI:**

- studio retrospettivo di raccolta dati in pazienti con hATTR, seguiti periodicamente presso l’Ambulatorio Neuropatie/Amiloidosi della UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, AOU Policlinico G. Martino

- monitoraggio di parametri di laboratorio, esecuzione di scale e questionari (neurologici e qualità della vita), valutazione di eventuali effetti collaterali del farmaco.

- **MATERIALI E METODI:**

Sono necessari per l’adeguata riuscita del progetto spazi dedicati già presenti presso l’Ambulatorio di Neuropatie/Amiloidosi della UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, AOU Policlinico G. Martino, per garantire la privacy e la serenità necessaria ai pazienti per la raccolta dei dati. Ai pazienti adulti, maschi e femmine, verranno somministrati alcuni questionari, nello specifico:

- Consenso Informato
- punteggio NIS (Neuropathic Impairment Score)
- scala di qualità della vita di Norfolk (Norfolk QoL-DN)
- scala Medical Research Council (MRC) Scale, scala di 6 valori, che vanno da 0 a 5, per la misurazione della forza muscolare

- **REPORTS DELLE ATTIVITA':**

Sono previste attività di monitoraggio ed analisi dei dati all’inizio dello studio, a 6 e 12 mesi per informare sull’andamento del lavoro svolto, insieme ad un report definitivo che mostri i risultati ottenuti durante l’anno.

- **STRUTTURA DESTINATARIA:**

Ambulatorio Neuropatie/Amiloidosi, UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari.

- **RESPONSABILE DEL PROGETTO:**

Prof.ssa Anna Mazzeo, Professore Associato MED/26, Responsabile dell’ Ambulatorio Neuropatie/Amiloidosi, UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari.

- **DURATA DEL PROGETTO:**

Dodici mesi.

Il Direttore

Prof.re Carmelo Rodolico