



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INOTERSENUM

INDICAȚIA: *tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR)*

Data depunerii dosarului

23.09.2022

Număr dosar

13734

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Inotersenum

1.2. 1. DC: Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: N07XX15

1.4. Data eliberării APP: 06.07.2018

1.5. Deținătorul APP : Akcea Therapeutics Ireland Ltd

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	284 mg
Calea de administrare	subcutanat
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 seringi preumplute din sticlă de tip 1 transparentă cu 1,5 ml soluție

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 actualizat, pentru Tegsedi :

Medicament	Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	101.065,73 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	25.266,43 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tegsedi :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tegsedi este indicat pentru tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR).	Doza recomandată este de 284 mg de inotersen, administrată prin injecție subcutanată. Dozele trebuie să fie administrate o dată pe săptămână.	Tratament pe termen lung.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Inotersenul nu trebuie să fie utilizat la pacienții cu un raport proteine-creatinină în urină (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) sau cu o rată estimată a filtrării glomerulare (eGFR) < 45 ml/min/1,73m².

Din cauza riscului de glomerulonefrită și posibilă scădere a funcției renale, UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate pe durata tratamentului cu inotersen. Dacă se confirmă glomerulonefrita acută, trebuie să fie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Inotersenul nu trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică gravă.

Pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic

Inotersenul nu a fost evaluat la pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic. Prin urmare, se recomandă ca administrarea inotersenului să fie întreruptă la pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea inotersenului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS

Medicamentul Tegsedi (DCI Inotersenum) a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS în indicația solicitată, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 17 aprilie 2019 pe site-ul institutiei.

În raportul de evaluare tehnică se menționează că beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de Tegsedi (DCI Inotersenum) este **IMPORTANT** în tratamentul pacienților cu polineuropatie în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR).

Ținând cont de:

- demonstrarea într-un studiu de fază III a superiorității Inotersen față de placebo, la pacienții cu amiloidoză transtiretină ereditară, cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2,
- modificarea scorului mNIS+7 (obiectiv primar) legat de invaliditatea neuropatiei, cu o îmbunătățire sau stabilitate a acestui scor pentru 31/106 (29,2%) dintre pacienții din grupul Inotersen comparativ cu 10/59 (16,9 %) în grupul placebo, care este considerat relevant din punct de vedere clinic,
- impactul modest demonstrat asupra calității vieții pacienților cu auto-chestionarul NORFOLK-QoL-DN utilizat ca obiectiv co-primar,
- profilul de siguranță pe termen scurt marcat de un risc de trombocitopenie potențial letal (1 deces în studiu), al cărui mecanism de acțiune este insuficient explicat, precum și de riscul de glomerulonefrită,
- nevoia medicală acoperită parțial în polineuropatia stadiul I, iar nevoia medicală nu este acoperită în polineuropatia stadiul II;

Comitetul consideră că TEGSEDI (Inotersen) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului efectiv (ASMR IV), în strategia terapeutică (excluzând ONPATTRO) a pacienților adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2 în amiloidoză ereditară cu transtiretină.



2.2 SMC - Scottish Medical Consortium

Conform avizului SMC nr. 2188/05.07.2019, Tegsedi (Inotersenum) este acceptat pentru utilizare **fără restricții** în cadrul NHS Scotland, pentru indicația de la punctul 1.9.

Într-un studiu de fază II/III la adulți cu hATTR și polineuropatie, Inotersen a fost asociat cu o agravare semnificativ mai mică în comparație cu placebo, măsurată prin modificarea scorului de afectare a neuropatiei modificate +7 (mNIS+7) și în Norfolk Quality of Life - Neuropatie diabetică (QOL-DN) chestionar de la momentul inițial până la 66 de săptămâni.

Această recomandare se aplică numai în contextul unui acord aprobat al NHSScotland Patient Access Scheme (PAS), pe baza rezultatelor de rentabilitate care au stat la baza deciziei, sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic. Această recomandare ține cont de opiniile prezentate la întâlnirea Patient and Clinician Engagement (PACE).

2.3. G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul G-BA în data de 22 martie 2019 a fost publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Tegsedi pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR), iar **beneficiul adițional al terapiei cu Inotersenum nu a fost dovedit**.

3. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA AMILOIDOZA EREDITARĂ CU TRANSTIRETINĂ (hATTR) CU POLINEUROPATIE

Amiloidoza cu transtiretină (TTR) este o afecțiune sistemică caracterizată prin depunerea extracelulară a fibrilelor amiloide compuse din TTR, o proteină de transport plasmatic pentru tiroxină și vitamina A care este produsă predominant de ficat. TTR se poate disocia de forma sa nativă de tetramer, apoi se pliază greșit și se poate agrega în fibrile de amiloid care se acumulează în diferite organe și țesuturi, provocând disfuncție progresivă.

Depozitele de fibrile amiloide vor fi localizate în special:

-la nivelul sistemului nervos periferic, determină o degradare progresivă a funcției nervoase senzoriale și motorie. Pierderea sensibilității la nivelul extremităților și tulburări motorii distale sunt adesea primele simptome vizibile ale bolii. Atâta timp cât pacientul este capabil să meargă fără ajutor, polineuropatia este clasificată în stadiul 1. Treptat apar dificultăți în mers. De îndată ce un ajutor pentru mers este necesar, de obicei după 5 ani de boala, vorbim de polineuropatie de stadiul 2. După 10 ani de boală, când pacientul nu se mai poate deplasa polineuropatia este stadiul 3.

- la nivelul sistemului nervos autonom: sunt frecvente tulburările precum diaree, constipație, vărsături, impotență, tensiune arterială scăzută.

- la nivel cardiac: tulburare de ritm cardiac, bloc atrioventricular.



- la nivel ocular: afectarea vitrosului.

Amiloidoza TTR se poate prezenta ca o neuropatie autonomă și motorie senzorială progresivă, axonală (polineuropatie amiloidotică familială; TTR-FAP, cunoscută și ca FAP sau ATTR-PN) sau ca o cardiomiopatie infiltrativă (cardiomiopatie amiloidoză familială). Amiloidoza TTR, inclusiv TTR-FAP, se prezintă în multe forme diferite, cu variații fenotipice considerabile între indivizi și locații geografice. Diagnosticul poate fi o provocare, iar tratamentul necesită adesea o abordare multidisciplinară. Medicii care pot diagnostica și trata pacienții cu această boală includ neurologi, cardiologi, gastroenterologi, oftalmologi și alți specialiști.

Au fost identificate 119 mutații în gena TTR, însă cea mai frecventă mutație este Val30Met. În zonele endemice, mutația Val30Met este cea mai întâlnită, în schimb în zonele non-endemice, există o heterogenitate a mutațiilor TTR.

Evoluția este de lungă durată, cu agravare progresivă, cu evoluția neuropatiei către imobilizare la pat, casexie și în final deces, speranța medie de viață este de 3 până la 15 ani.

Pentru stabilirea diagnosticului de hATTR cu polineuropatie, este necesară o anamneză minuțioasă, cu analiză atentă a antecedentelor familiale pentru patologii neurologice (parestezii, tulburare de mers, imobilizare la pat), moarte subită, afectare cardiacă și alcătuirea arborelui genealogic. Evaluarea antecedentelor personale poate să deceleze sindrom de canal carpian, tulburări de tranzit intestinal investigat pentru diverse alte patologii sau cardiopatie. Simptomele de prezentare sunt în general paresteziile, tulburare de mers sau imobilizarea la pat, în funcție de stadiul bolii, edeme gambiere, dispnee de efort, palpitații și sincope, amețeală la trecerea în ortostatism din cauza hipotensiunii ortostatice, tulburare de tranzit intestinal, tulburări micționale, disfuncție erectilă, uscăciunea ochilor/gurii (sindrom sicca).

Pe baza datelor clinice, se ridică suspiciunea de amiloidoză și se fac investigațiile conform protocolului de diagnostic: analize de sânge generale (probe renale, hepatice – transaminaze, bilirubina, GGT, fosfataza alcalină, albumina serică), electroforeza proteinelor serice, imunofixarea proteinelor serice, dozarea imunoglobulinelor și a lanțurilor ușoare libere (excluderea amiloidozei primare), evaluare neurologică (consult neurologic, Electromiografie), evaluare cardiologică (ECG, NT-proBNP, Troponina, Ecocardiografie, Scintigrafie cu ^{99m}Tc, eventual RMN cardiac), consult oftalmologic (cu Test Schirmer), evaluarea hipotensiunii ortostatice, testarea sistemului nervos vegetativ (SudoScan).

Esențiale pentru diagnosticul hATTR cu polineuropatie sunt secvențierea genei TTR (sau analiza PCR-RFLP pentru mutația Glu54Gln) și biopsia din grăsime abdominală/glanda salivară/mucoasa rectală pentru evidențierea depozitelor de amiloid (Roșu de Congo pozitiv, birefringent în lumina polarizată).



4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 26 martie 2014, oligonucleotida de fosforotioat cu transtiretina (Inotersenum) a primit statutul de medicament orfan pentru tratamentul AMILOIDOZEI EREDITARE CU TRANSTIRETINĂ (hATTR). În aprilie 2016, Isis USA Ltd și-a schimbat numele în Ionis USA Ltd. Oligonucleotida de fosforotioat cu transtiretina a fost autorizată în UE ca Tegsedî din 6 iulie 2018.

Acest medicament este acum cunoscut sub numele de Inotersen și sponsorizarea a fost transferată către Akcea Therapeutics UK Ltd., Regatul Unit, în octombrie 2018, iar în februarie 2019 la Akcea Therapeutics Ireland Limited, Irlanda.

Amiloidoza hATTR aparține unui grup de boli numite amiloidoză sistemică în care depozitele de proteine (numite amiloizi) se acumulează și provoacă leziuni în organele corpului. În amiloidoza hATTR, amiloizii constau din transtiretină, o proteină produsă în ficat care transportă diferite substanțe în sânge.

La pacienții cu amiloidoză hATTR, depozitele de transtiretină se acumulează în principal în inimă și în sistemul nervos, provocând simptome precum slăbiciune musculară la nivelul membrelor și, în stadiile ulterioare, incapacitatea de a merge, probleme care afectează stomacul și intestinul (care duc la malnutriție) și disfuncție a vezicii urinare.

Amiloidoza hATTR este o boală debilitantă pe termen lung din cauza agravării progresive a simptomelor sistemului nervos. De asemenea, pune viața în pericol, deoarece depozitele de amiloid se pot acumula în inimă și pot provoca afecțiuni cardiace fatale.

În baza informațiilor furnizate de către sponsor și a datelor Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COM), la momentul desemnării, amiloidoza hATTR afecta mai puțin de 3 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE), ceea ce reprezintă un număr total de până la 153000 de persoane care este sub pragul necesar pentru desemnarea statutului de afecțiune orfană (care este de 5 persoane din 10.000).

La momentul depunerii cererii pentru desemnarea statutului de medicament orfan, singurul medicament autorizat în Uniunea Europeană pentru a trata amiloidoza hATTR era Vyndaqel (Tafamidis) și o altă opțiune de tratament a fost transplantul de ficat.

5. LOCUL TEGSEDI ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU AMILOIDOZA EREDITARĂ CU TRANSTIRETINĂ (hATTR) CU POLINEUROPATIE

Inotersen este o oligonucleotidă antisens (OAS) fosforotioat 2'-O-2-metoxietil (2'-MOE) care inhibă producția de transtiretină (TTR) umană. Legarea selectivă a inotersenului la ARN mesager (ARNm) al TTR provoacă degradarea ambelor tipuri de ARNm al TTR, atât a tipului mutant cât și a tipului sălbatic (normal). Acest lucru împiedică sinteza



proteinei TTR la nivelul ficatului, determinând o reducere semnificativă a valorilor proteinei TTR de tip mutant și de tip sălbatic secretate de ficat în circulație.

TTR este o proteină transportoare a proteinei de legare a retinolului 4 (RBP4), care este principalul transportor al vitaminei A (al retinolului). Prin urmare, se anticipează că scăderea valorilor plasmatice ale TTR va determina scăderea valorilor plasmatice ale retinolului până sub limita inferioară a valorilor normale.

În continuare sunt prezentate datele clinice pentru medicamentul Tegsedi

În studiul multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo NEURO-TTR au fost tratați 172 de pacienți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină cu polineuropatie (hATTR-PN). Boala hATTR-PN este clasificată în 3 stadii, astfel: i) pacienții din Stadiul 1 nu au nevoie de asistență pentru a se deplasa, ii) pacienții din Stadiul 2 au nevoie de asistență pentru a se deplasa, iar iii) pacienții din Stadiul 3 se deplasează numai în scaunul cu roțile. În studiul NEURO-TTR au fost recrutați subiecți cu hATTR-PN în Stadiul 1 și Stadiul 2 și cu scor NIS ≥ 10 și ≤ 130 . Studiul a evaluat doza de inotersen de 284 mg administrată prin injecție subcutanată o dată pe săptămână, timp de 65 de săptămâni de tratament. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie inotersen, fie placebo. Criteriile de evaluare finale principale pentru eficacitate au fost modificarea din Săptămâna 66 față de valoarea inițială a scorului compus format din scorul de afectare neuropatică (Neuropathy Impairment Score) modificat + 7 teste (mNIS+7), și a scorului total la chestionarul Norfolk privind calitatea vieții în neuropatia diabetică [Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)]. Pacienții au fost stratificați în funcție de stadiul bolii (Stadiul 1 sau Stadiul 2), mutația TTR (V30M sau non-V30M) și tratamentul anterior fie cu tafamidis, fie cu diflunisal (da sau nu). Caracteristicile demografice și patologice la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelu 1. Caracteristici demografice inițiale

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Vârsta (ani), media (deviație standard)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)

Vârsta de 65 de ani și peste, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Bărbați, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, media (deviație standard)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, media (deviație standard)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadiul bolii, n (%)		
Stadiul 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadiul 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutație TTR V30M ¹ , n (%)		
Da	33 (55,0)	56 (50,0)
Nu	27 (45,0)	56 (50,0)
Tratament anterior cu tafamidis sau diflusinal ¹ , n (%)		
Da	36 (60,0)	63 (56,3)
Nu	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Durata bolii ³ hATTR-PN (luni)		
media (deviație standard)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Durata bolii ³ hATTR-CM (luni)		
media (deviație standard)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Pe baza datelor din baza de date clinică

² Definită drept toți pacienții cu diagnostic de amiloidoză ereditară cu transtiretină cu cardiomiopatie (hATTR-CM) la intrarea în studiu, sau cu grosime a peretelui ventricular stâng > 1,3 cm determinată la ecocardiogramă, fără antecedente cunoscute de hipertensiune arterială persistentă

³ Durata de la debutul simptomelor până la data consimțământului informat

Modificările față de valoarea inițială în ceea ce privește ambele criterii de evaluare finale principale (mNIS+7 și Norfolk QoL-DN) au demonstrat un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic în favoarea tratamentului cu inotersen în Săptămâna 66 (Tabelul 2). Rezultatele obținute pentru multiple caracteristici ale bolii [mutație TTR (V30M, non-V30M)], stadiul bolii (Stadiul 1, Stadiul 2), tratamentul anterior cu tafamidis sau diflunisal (da, nu), prezența hATTR-CM (da, nu) în Săptămâna 66 au demonstrat un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic la nivelul tuturor subgrupurilor, pe baza scorului compus mNIS+7, și la nivelul tuturor subgrupurilor, cu excepția unuia (setul CM-Echo; p=0,067) pe baza scorului total Norfolk QoL-DN (Tabelul 3). În plus, rezultatele obținute pentru componentele scorului mNIS+7 și domeniile scorurilor compuse ale Norfolk QoL-DN au fost în concordanță cu analiza criteriilor de evaluare finale principale, demonstrând beneficii în ceea ce privește neuropatiile motorii, senzoriale și vegetative (Figura 1).

Tabelul 2. Analiza criteriului final de evaluare principal mNIS+7 și Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Valoarea inițială n	60	112	59	111
Media (deviație standard)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Modificare la Săptămâna 66 n	60	112	59	111
Media celor mai mici pătrate (eroare standard)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
ÎI 95 %	19,11, 31,75	15,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
Diferența mediei celor mai mici pătrate (Tegsedi-placebo)		-14,89		-8,56
ÎI 95 %		-22,55, -7,22		-15,42, -1,71
Valoarea p		< 0,001		0,015

Tabelul 3. Analiza subgrupurilor mNIS+7 și Norfolk QoL-DN

Subgrup	n (placebo, inotersen)	mNIS+7		n (placebo, inotersen)	Norfolk QoL-DN	
		Modificare față de valoarea inițială inotersen – placebo	Valoarea p		Modificare față de valoarea inițială inotersen – placebo	Valoarea p
		Diferența mediei celor mai mici pătrate (eroare standard)			Diferența mediei celor mai mici pătrate (eroare standard)	
Săptămâna 66						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	P < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Non-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	P < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Boală în stadiul I	39, 74	-12,13 (3,838)	P=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Boală în stadiul II	21, 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Utilizare anterioară a stabilizatorilor	33, 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Netratați anterior	27, 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Setul CM- Echo	33, 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Setul non- CM-Echo	27, 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006

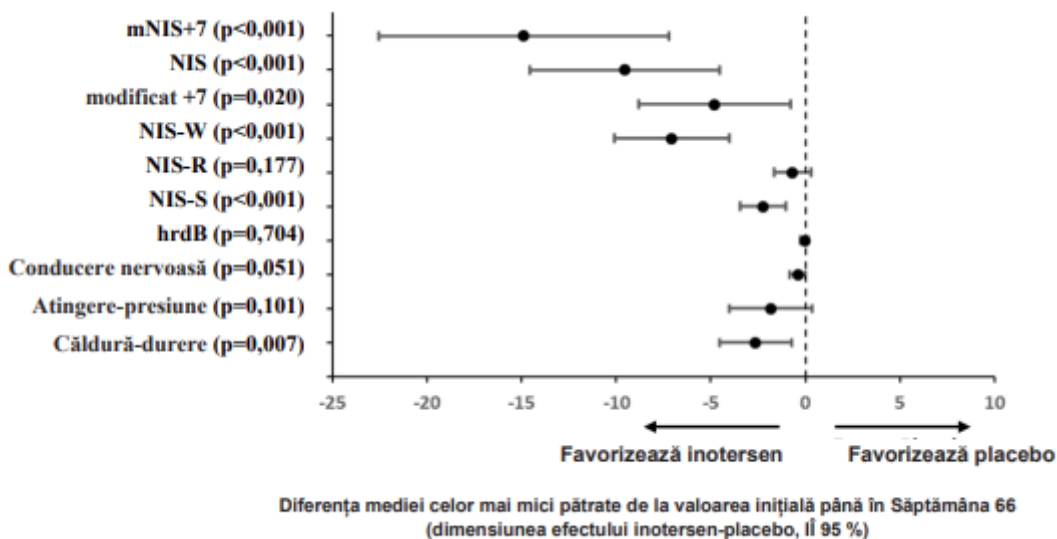


Figura 1 Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială a celor mai mici pătrate pentru mNIS+7 și componente

O analiză a respondenților la chestionarul mNIS+7, cu praguri cuprinse între o creștere de 0 și o creștere de 30 de puncte față de valoarea inițială (utilizând setul de siguranță) a arătat că grupul tratat cu inotersen a avut o rată de răspuns de aproximativ 2 ori mai mare decât grupul la care s-a administrat placebo, la fiecare prag testat, demonstrând constanța răspunsului. Respondentul a fost definit drept un subiect care a avut o schimbare față de valoarea inițială mai mică sau egală cu valoarea-prag. Subiecții care întrerup prematur tratamentul, indiferent de motiv, sau pentru care lipsesc datele din săptămâna 66 sunt considerați subiecți fără răspuns. Semnificația statistică în favoarea inotersenului a fost demonstrată la toate pragurile peste o modificare de 0 puncte.

6. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul cu documentația Tegsedî transmis pentru evaluare.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente :

- autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă ;
- autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;



d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI INOTERSENUM** pentru indicația: “ **tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR)**”, întrunește punctajul de admitere **condiționat** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum pentru medicamentul DC Tegsedi (DCI Inotersenum)

284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, în funcție de punctajul obținut în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale.

Totodată, având în vedere necesitatea efectuării testelor genetice (ce implică costuri corespunzătoare) pentru identificarea afecțiunii (datorate prevalenței generale scăzute în rândul populației), emitem recomandarea de decontare parțială/totală de către companie a testelor genetice la indicația medicului curant, pentru diagnosticarea amiloidozei ereditare cu transtiretină.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI INOTERSENUM pentru indicația:
“tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR)”

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. Ando, Y., Coelho, T., Berk, JL și colab. Ghid privind amiloidoza ereditară legată de transtiretină pentru medici. *Orphanet J Rare Dis* 8, 31 (2013).
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
2. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle and Nerve*. 2018; 57:829-837.
3. Raport HAS(https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/tegsedi_pic_ins_avis3_ct17282.pdf)
4. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4641/inotersen-tegsedi-final-july-2019-amended-080819-for-website.pdf>)
5. Raport G-BA (https://www.q-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf)
6. RCP Tegsedî (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158792/anx_158792_ro.pdf)
7. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1250>
8. Orphanet-The portal for rare diseases and orphan drugs-[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11720&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=85447&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=ATTRV30M-amyloidosis&title=ATTRV30M%20amyloidosis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11720&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=85447&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=ATTRV30M-amyloidosis&title=ATTRV30M%20amyloidosis&search=Disease_Search_Simple)
9. European Medicines Agency. Tegsedî EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. ORDIN Nr. 861/2014 “pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”.

Raport finalizat în data de:

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu