



**MINISTRY OF HEALTH  
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES  
AND MEDICAL DEVICES**

**48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest**

**Tel: +4021-317.11.15**

**Fax: +4021-316.34.97**

**www.anm.ro**

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: VUTRISIRANUM**

***INDICAȚIA: tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2***

**Data depunerii dosarului**

**31.01.2023**

**Numărul dosarului**

**3018**

**PUNCTAJ: 70**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Vutrisiranum  
1.2. DC: Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
1.3. Cod ATC: N07XX18  
1.4. Data eliberării APP: 15 Septembrie 2022  
1.5. Deținătorul de APP: Alnylam Netherlands B.V., Țările de Jos  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	50 mg/ml (25 mg în 0,5 ml de soluție)
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu o seringă preumplută pentru o singură utilizare x 0,5 ml

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	527.806,72 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	527.806,72 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Indicații terapeutice

Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2.

### Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil pe parcursul bolii, pentru a preveni agravarea dizabilității.

### Doze

Doza recomandată de Amvuttra este de 25 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate la interval de 3 luni. La pacienții tratați cu Amvuttra se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ, dar nu mai mult de 2500 UI până la 3000 UI vitamina A pe zi.



Decizia de a continua tratamentul la pacienții a căror boală progresează la neuropatie stadiul 3 trebuie luată exclusiv de medic, în funcție de evaluarea privind beneficiile și riscurile generale.

#### *Doză omisă*

În cazul în care se omite o doză, Amvuttra trebuie administrat imediat ce este posibil. Dozele trebuie administrate la interval de 3 luni, luând în calcul doza utilizată cel mai recent.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârștnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1$  x limita superioară a valorilor normale (LSN) și aspartat-aminotransferază (AST)  $> 1$  x LSN, sau bilirubinemie totală  $> 1,0$  până la  $1,5$  x LSN și orice valoare a AST). Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și nu trebuie utilizat la acești pacienți, cu excepția cazului în care beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe]  $\geq 30$  până la  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și nu trebuie utilizat la acești pacienți, cu excepția cazului în care beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Amvuttra la copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Amvuttra este destinat exclusiv administrării subcutanate. Amvuttra trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății. Acest medicament este gata de utilizare și exclusiv pentru o singură utilizare.

#### Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, SC GENESIS BIOPHARMA ROMANIA SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Vutrisiranum și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația „*tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Vutrisiranum și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 2 state, membre ale Uniunii Europene, respectiv Franța și Germania.

## 2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Prin decizia Comisiei Europene din 25 Mai 2018, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/18/2026**, companiei Alnylam UK Limited, Marea Britanie, i-a fost atribuită desemnarea de medicament orfan pentru VUTRISIRAN (*oligonucleotid sintetic dublu-catenar cu interferență redusă, care țintește în mod specific ARN-ul mesager al transtiretinei și care este legat covalent de un ligand care conține trei resturi de N-acetil-galactozamină*) utilizat ca tratament pentru amiloidoza mediată de transtiretină. Ulterior, în data de 21.02.2019, această desemnare a fost transferată, către Alnylam Netherlands B.V., Țările de Jos.

În data de 25.07.2022, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a adoptat raportul de menținere a statutului de medicament orfan, în vederea obținerii autorizației de punere pe piață, în care s-au avut în vedere următoarele criterii din Regulamentul (CE) nr. 141/2000:

❖ Articolul 3 alineatul (1) litera (a)

(a) diagnosticarea, prevenirea și tratamentul unei afecțiuni care pune în pericol viața, este cronic debilitantă sau pentru o afecțiune gravă și cronică ce nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din Comunitate la momentul solicitării

### **Afecțiunea**

Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza ATTR) este caracterizată prin acumularea graduală a depozitelor de proteine (amiloid) insolubile de transtiretină (TTR) pliată greșit, în matricea extracelulară a țesuturilor, provocând disfuncție progresivă. Este o boală sistemică rară, care apare la adulți, fie din cauze ereditare (mutații genetice), fie din cauze dobândite (înaintarea în vârstă). Forma ereditară este denumită amiloidoza ATTR ereditară (hATTR - hereditary ATTR), iar forma dobândită este denumită amiloidoza ATTR de tip sălbatic (wtATTR – wild type ATTR). Locul depunerii de amiloid și mutația specifică TTR determină manifestările clinice ale bolii, cu un spectru de simptome ce cuprinde polineuropatie (amiloidoza familială cu polineuropatie) și cardiomiopatie (amiloidoza familială cu cardiomiopatie). În timp ce pacienții cu amiloidoza ATTR ereditară pot prezenta predominant polineuropatie sau cardiomiopatie, cei mai mulți pacienți manifestă semne și simptome atât de polineuropatie, cât și de cardiomiopatie pe parcursul bolii lor. Transtiretina normală, de tip sălbatic, non-mutată (wt TTR) este, de asemenea, amiloidogenă; aceasta este baza pentru amiloidoza ATTR dobândită, anterior cunoscută sub denumirea de amiloidoza sistemică senilă (SSA). În această variantă nu există mutații în gena TTR și clinic se prezintă ca o cardiomiopatie cu evoluție lentă la persoanele în vârstă.

Diagnosticul amiloidozei mediate de transtiretină poate fi dificil și se bazează pe stabilirea semnelor și simptomelor de polineuropatie și/sau cardiomiopatie, în concordanță cu manifestările clinice cunoscute ale bolii, în

asociere cu rezultatele biopsiei, confirmarea genotipului mutant al TTR și absența altor cauze cunoscute ale neuropatiei periferice sau cardiomiopatiei.

Indicația terapeutică propusă " tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoza ATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiul 1 sau stadiul 2" se încadrează în sfera de aplicare a afecțiunii din desemnarea orfană a medicamentului: "Tratamentul amiloidozei mediate de transtiretină".

### **Natura cronic debilitantă și/sau amenințătoare pentru viață**

Amiloidoza ATTR este o boală progresivă, gravă și amenințătoare pentru viață, de natură multisistemică, care duce la neuropatie motorie, senzorială și autonomă, precum și la cardiomiopatie. După debutul simptomelor, calitatea vieții este puternic afectată, iar boala progresează inexorabil către deces, cu o speranță de viață limitată la 4,7 ani după diagnosticul de amiloidoză hATTR. Supraviețuirea mediană după diagnosticul de amiloidoză hATTR cu cardiomiopatie este de aproximativ 2,5 ani pentru pacienții afectați de mutația V122I și de 3,5 ani pentru cei afectați de mutația T60A. S-a raportat o supraviețuire mediană de aproximativ 3,5 până la 4 ani după diagnosticul de amiloidoză ATTR de tip sălbatic.

COMP a concluzionat că afecțiunea rămâne debilitantă și amenințătoare pentru viață datorită dezvoltării polineuropatiei și cardiomiopatiei.

### **Numărul de persoane afectate sau expuse la risc**

Pentru calculul prevalenței, sponsorul a însumat valorile de prevalență calculate pentru: amiloidoza hATTR cu polineuropatie, amiloidoza hATTR cu cardiomiopatie și amiloidoza de tip sălbatic ATTR (wtATTR). La momentul desemnării orfane, prevalența a fost acceptată ca fiind mai mică de 0,2 la 10.000 de persoane. Pentru această revizuire, Comitetului i-a fost prezentată o prevalență estimată de 1,84 la 10.000 de persoane. Diferența relativ mare în estimarea prevalenței este determinată în principal de cifra mai mare propusă pentru populația cu amiloidoză ATTR de tip sălbatic (wtATTR). Această cifră era de 0,032 la momentul desemnării, dar în prezent este estimată la 1,7 din 10.000 de persoane.

COMP a fost de acord că o prevalență de 1,8 la 10.000 de persoane este destul de conservatoare și a acceptat propunerea, având în vedere posibilele surse de incertitudine în estimare.

#### **❖ Articolul 3 alineatul (1) litera (b)**

**(b) nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament a afecțiunii respective autorizată în Comunitate sau dacă această metodă există, produsul medicamentos va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune.**



### **Metode existente**

Sponsorul a considerat următoarele produse, autorizate în Uniunea Europeană pentru tratamentul amiloidozei hATTR cu polineuropatie, ca fiind *metode satisfăcătoare de tratament*: Onpattro (patisiran), Tegsedi (inotersen) și Vyndaqel (tafamidis).

Totuși, Comitetul a considerat că tafamidis este destinat *tratamentului amiloidozei transtiretinei la pacienții adulți cu polineuropatie simptomatică în stadiul 1 pentru a întârzia afectarea neurologică periferică*, prin urmare, vutrisiran acoperă o populație mai largă de pacienți, neacoperită de tafamidis, ce include și *pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 2 cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR)*.

### **Beneficiu semnificativ**

Eficacitatea Amvuttra a fost studiată într-un studiu clinic randomizat, deschis (HELIOS-A) la pacienți adulți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie. Evaluarea non-inferiorității s-a bazat pe compararea brațului de tratament cu vutrisiran cu brațul de tratament cu patisiran din cadrul studiului.

Tratamentul cu Amvuttra în studiul HELIOS-A a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic, comparativ cu grupul placebo extern al studiului APOLLO ( $p < 0,0001$ ).

#### ➤ **Beneficiul semnificativ al vutrisiranului față de inotersen**

Sponsorul susține demonstrarea beneficiului semnificativ al vutrisiranului față de inotersen pe baza criteriului de siguranță îmbunătățită și contribuție majoră la îngrijirea pacientului. Profilul de siguranță al inotersenului este caracterizat de riscurile de trombocitopenie și glomerulonefrită / scădere a funcției renale, care sunt enumerate ca avertismente în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Recomandări pentru ajustări ale dozelor sunt furnizate în secțiunea privind dozele din RCP inotersen în cazul reducerii numărului de trombocite. În plus, inotersenul este contraindicat la pacienții cu un număr de trombocite mai mic de  $100 \times 10^9/l$ . RCP inotersen furnizează și recomandări pentru monitorizarea funcției renale la pacienții tratați cu inotersen, deoarece glomerulonefrita poate apărea ca o posibilă reacție adversă la acest medicament. Aceasta include monitorizarea raportului dintre proteinele urinei și creatinina (UPCR) și rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) la fiecare 3 luni sau mai frecvent, conform indicației clinice. Inotersen este contraindicat la pacienții cu UPCR  $\geq 113$  mg/mmol (1 g/g) înainte de tratament și eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

În schimb, RCP-ul pentru vutrisiran nu conține aceste contraindicații, ceea ce permite ca o populație mai largă de pacienți să fie eligibili pentru tratamentul cu vutrisiran, în comparație cu inotersen. De asemenea, vutrisiran nu necesită monitorizare, deoarece nu au fost observate efecte asupra numărului de trombocite sau vreo dovadă de toxicitate renală în studiul HELIOS-A, care a inclus 4 pacienți cu eGFR 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> la momentul inițial.

În ceea ce privește contribuția majoră la îngrijirea pacientului, sponsorul a susținut că tratamentul cu vutrisiran nu necesită monitorizare frecventă de laborator, așa cum este cazul la inotersen, ceea ce constituie o reducere

semnificativă a sarcinii îngrijirii pacientului în comparație cu inotersen. Se estimează că monitorizarea de laborator a inotersenului contribuie la efectuarea de aproximativ 26 de analize de sânge per pacient pe an. În plus, administrarea de vutrisiran la fiecare trei luni este mai puțin frecventă decât injectarea săptămânală de inotersen, ceea ce scade substanțial numărul de întâlniri de asistență medicală (de la 52 la 4 vizite de dozare).

Sponsorul a prezentat o comparație indirectă a tratamentului (ITC) a eficacității dintre vutrisiran și inotersen, dar COMP a considerat că există o diferență destul de mare între valorile de referință pentru obiectivul mNIS+7. Probabil acest lucru se datorează faptului că datele privind tratamentul cu vutrisiran și inotersen provin din studii diferite și nu sunt o comparație randomizată. Având în vedere informațiile lipsă (de exemplu, descrierea detaliată a modelelor, date incomplete, comparații de referință), afirmația privind beneficiul semnificativ bazată pe eficacitatea îmbunătățită nu este acceptabilă.

În ceea ce privește afirmația asupra populației mai largi, COMP a concluzionat că datele clinice de la 4 pacienți cu eGFR inițial de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au arătat că vutrisiranul este eficient la un subgrup de pacienți cu insuficiență renală moderată-severă pentru care administrarea inotersenului este contraindicată. Prin urmare, beneficiul semnificativ al vutrisiranului față de inotersen este acceptabil.

#### ➤ **Beneficiu semnificativ al vutrisiranului față de patisiran**

Pe baza rezultatelor din studiul clinic HELIOS-A, privind reducerea nivelurilor serice de TTR, vutrisiran (84,7%) a demonstrat non-inferioritate în comparație cu patisiran (80,6%).

Deoarece studiul nu a fost conceput pentru a dovedi superioritatea, sponsorul a argumentat demonstrarea beneficiului semnificativ al vutrisiranului față de patisiran pe baza contribuției majore la îngrijirea pacientului prin utilizarea unei metode noi, cu un mod de administrare mai puțin frecvent (injecție subcutanată la fiecare 3 luni).

Administrarea vutrisiranului asigură o complianță mai bună la tratament și o reducere a activităților de îngrijire a pacientului, fără a compromite eficacitatea sau siguranța, așa cum au demonstrat rezultatele din perioada de tratament de 18 luni a studiului HELIOS-A.

Patisiran se administrează prin perfuzie IV la fiecare 3 săptămâni. Fiecare perfuzie de patisiran trebuie precedată (cu cel puțin 60 de minute înainte de începerea perfuziei) de un regim de premedicație cu corticosteroizi, antihistaminice (blocante H1 și H2) și paracetamol. În schimb, vutrisiranul este administrat prin injecție SC o dată la trei luni și ca în cazul oricărei injecții SC, administrarea este rapidă și durează de obicei doar câteva secunde. Nu sunt necesare premedicații, cum ar fi cele necesare înainte de perfuzia cu patisiran.

Având în vedere datele de mai sus, COMP a concluzionat că a fost demonstrată o contribuție majoră la îngrijirea pacientului a vutrisiranului, comparativ cu patisiranul. Acestea, împreună cu datele clinice care au arătat că vutrisiranul are o eficacitate comparabilă cu patisiranul, sunt suficiente pentru a demonstra un beneficiu semnificativ al vutrisiranului față de patisiran.

#### **Concluziile COMP au fost:**

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera de aplicare din desemnarea orfană a medicamentului;
- prevalența amiloidozei mediate de transtiretină este estimată a fi de 1,8 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea pune viața în pericol și este cronic debilitantă datorită dezvoltării polineuropatiei și cardiomiopatiei;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratare a afecțiunii, ipoteza că Amvuttra poate avea un potențial beneficiu semnificativ pentru cei afectați de afecțiunea orfană este încă valabilă. Sponsorul a prezentat date clinice care demonstrează că vutrisiranul este eficient la un subgrup de pacienți cu insuficiență renală moderată-severă pentru care inotersenul este contraindicat. În plus, datele clinice au arătat că vutrisiranul are o eficacitate comparabilă cu patisiranul și de asemenea, demonstrează o contribuție majoră la îngrijirea pacientului, comparativ cu patisiranul.

### **3. AMILOIDOZA MEDIATĂ DE TRANSTIRETINĂ (AMILOIDOZA hATTR)**

#### **GENERALITĂȚI**

Amiloidoza ereditară mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR), cunoscută și ca amiloidoză mediată de transtiretină mutantă, este o boală multisistemică rară, autozomal dominantă, rapid progresivă, cauzată de variante ale genei transtiretinei (TTR) care are ca rezultat morbiditate debilitantă și mortalitate ridicată. Depozitele de amiloid se acumulează în mai multe organe, în special în sistemul nervos periferic, tractul gastrointestinal, rinichi și inimă, care se manifestă prin polineuropatie progresivă, inclusiv neuropatie senzorio-motorie și neuropatie autonomă. Cardiomiopatia, nefropatia și disfuncția gastrointestinală se dezvoltă frecvent simultan. Prezentarea fenotipică a bolii depinde de tiparul organelor afectate. Cele mai frecvente manifestări ale amiloidozei hATTR sunt polineuropatia și cardiomiopatia. În amiloidoza hATTR, variantele moștenite ale genei TTR duc la destabilizarea proteinei tetramerică și la disocierea subunităților TTR în dimeri și monomeri variante individuale și de tip sălbatic, care ulterior se pliază greșit.

Prevalența globală a hATTR-PN (amiloidoza ereditară mediată de transtiretină cu polineuropatie) a fost estimată a fi de aproximativ 10.000 de pacienți. În Europa, incidența este estimată de la 0,003 până la 0,10 la 10.000 pe an (între 5000 și 6000 de pacienți sau 0,3 cazuri noi pe an la 1 milion de locuitori), majoritatea cazurilor fiind în Portugalia, Franța, Italia și Marea Britanie, iar cea mai mare prevalență se înregistrează în nordul Portugaliei și nordul Suediei (până la 50 la 100.000 de locuitori).

Există peste 120 de variante genetice TTR, asociate cu amiloidoza hATTR, cu o prezentare heterogenă a bolii, cu fenotipuri predominant neuropatice, predominant cardiace sau mixte. La nivel mondial, cea mai frecventă variantă cauzatoare de boală V30M, are ca rezultat o mutație de valină la metionină la poziția 30 în molecula TTR. V30M este asociată în principal cu polineuropatia și se găsește mai ales în Portugalia, Suedia, Japonia și Brazilia. În SUA, substituția





valinei cu izoleucină la poziția 122 în TTR, V122I, este cea mai răspândită variantă asociată cu TTR, cu o prevalență de aproximativ 4% la vest-africani și afro-americani. V122I este asociat cu manifestări predominant cardiace, dar poate fi asociată concomitent și cu polineuropatia.

### **Prezentare clinică, diagnostic și stadiu/prognostic**

Datorită înțelegerii incomplete a etiologiei și patogenezei, în literatura medicală au fost descrise două patologii clinice ale amiloidozei hATTR: amiloidoza hATTR cu polineuropatie (cunoscută anterior ca amiloidoză familială cu polineuropatie) și amiloidoza hATTR cu cardiomiopatie (cunoscută anterior ca amiloidoză familială cu cardiomiopatie), ambele fiind caracterizate prin depozite de amiloid compuse atât din variante TTR cât și de tip sălbatic wtTTR.

Mulți pacienți cu amiloidoză hATTR nu sunt diagnosticați până când neuropatia lor este deja cel puțin moderată ca severitate, cu anomalii senzitiv-motorii și autonome care încep să le afecteze capacitatea locomotorie.

Principalele manifestări clinice ale hATTR-PN sunt neuropatia senzitiv-motorie periferică progresivă și neuropatia autonomă. Amorțeala nespecifică și simetrică, durerea și sensibilitatea la temperatură încep de obicei la extremitățile inferioare. La pacienții cu amiloidoză hATTR, anomaliile senzoriale includ disestezii dureroase la nivelul picioarelor și mâinilor, precum și pierderea senzației, care poate duce la arsuri termice în aceste zone și la afectarea articulațiilor membrelor inferioare. Atrofia progresivă a mușchilor și slăbiciunea motorie atât la nivelul membrelor inferioare, cât și la cele superioare duc la afectare locomotorie și incapacitatea de a efectua activitățile vieții de zi cu zi. Disfuncția autonomă duce la hipotensiune ortostatică debilitantă care poate avea ca rezultat pierderea conștienței, simptome gastrointestinale severe (inclusiv sațietate precoce, greață/vărsături cronice, malnutriție/scădere în greutate și atât diaree, cât și constipație) și disfuncție a vezicii urinare cu infecții recurente ale tractului urinar, precum și aritmii cardiace. Rata de progresie a neuropatiei este influențată de genotipul TTR, vârsta la debutul simptomelor și gradul de afectare neurologică la momentul diagnosticului.

Infiltrarea țesutului cardiac cu amiloid duce la îngroșarea peretelui și cardiomiopatie, manifestată prin insuficiență cardiacă datorată disfuncției diastolice și sistolice, precum și tulburări de conducere și aritmii. S-a estimat că implicarea cardiacă apare în 80% din cazurile ATTR. Similar cu polineuropatia, pacienții cu boală cardiacă mai severă la momentul diagnosticului prezintă o progresie rapidă cu agravare substanțială a funcției cardiace, locomotorii și a calității vieții, observate pe o perioadă de 18 luni sau mai puțin.

ATTR-PN ereditar este clasificat în 3 stadii în funcție de capacitatea locomotorie a pacientului: în Stadiul 1, pacienții prezintă slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, dar nu necesită asistență la deplasare, în timp ce în Stadiul 2 prezintă disfuncții locomotorii, distrofii musculare distale cu implicarea mâinii, depind de asistența la deplasare și areflexie în Stadiul 3.

Întrucât amiloidoza hATTR este o afecțiune severă, impactul este semnificativ asupra calității vieții pacienților și a îngrijitorilor acestora. Morbiditatea progresivă cauzată de infiltrarea amiloidului, are consecințe precum

dizabilitatea severă, malabsorbția gastro-intestinală, malnutriția și insuficiența cardiacă. În majoritatea cazurilor, decesul apare ca rezultat al insuficienței cardiace sau a infecțiilor.

#### 4. STUDIUL CLINIC HELIOS-A (ALN-TTRSC02-002)

Eficacitatea Amvuttra a fost studiată în cadrul unui studiu clinic global, randomizat, în regim deschis (HELIOS-A), efectuat la pacienți adulți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie.

Pacienții au fost randomizați în raport de 3:1 pentru a li se administra subcutanat o doză de Amvuttra 25 mg (N=122) la interval de 3 luni sau intravenos o doză de patisiran 0,3 mg/kg (N=42) la interval de 3 săptămâni. Perioada de tratament a studiului a fost de peste 18 luni, cu două analize în Luna 9 și în Luna 18. Nouăzeci și șapte de procente (97%) dintre pacienții tratați cu Amvuttra au finalizat o perioadă de cel puțin 18 luni cu tratamentele alocate (vutrisiran sau patisiran).

Evaluarea eficacității s-a bazat pe compararea rezultatelor din brațul de tratament cu vutrisiran al studiului cu cele obținute la un grup extern cu administrare de placebo (brațul cu administrare de placebo al studiului de fază 3 APOLLO) care a inclus o populație similară de pacienți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie. Evaluarea non-inferiorității reducerii TTR serice s-a bazat pe compararea brațului de tratament cu vutrisiran cu brațul de tratament cu patisiran din cadrul studiului.

Dintre pacienții cărora li s-a administrat Amvuttra, vârsta mediană a pacienților la momentul inițial a fost de 60 ani (interval 34 până la 80 ani), 38% aveau  $\geq 65$  ani și 65% dintre pacienți erau bărbați. Au fost reprezentate douăzeci și două (22) de mutații diferite ale TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) și altele (18%). Douăzeci de procente (20%) dintre pacienți prezentau un genotip V30M și debut precoce al simptomelor (vârsta < 50 ani).

La momentul inițial, 69% dintre pacienți erau în **stadiul 1 al bolii** (*capacitate de deplasare neafectată, neuropatie senzorială, motorie și a sistemului autonom la nivelul membrelor inferioare, în majoritate ușoară*), iar 31% dintre pacienți erau în **stadiul 2 al bolii** (*necesitate a asistenței pentru deplasare; afectare moderată la nivelul membrelor inferioare, membrelor superioare și trunchiului*). Nu au existat pacienți cu boală în stadiul 3. La șaiszeci și unu de procente (61%) dintre pacienți se administrase anterior tratament cu stabilizatori de tetramer TTR. Conform clasificării insuficienței cardiace de către Asociația de Cardiologie din New York (NYHA), 9% dintre pacienți prezentau insuficiență cardiacă clasa I și 35% insuficiență cardiacă clasa II. Treizeci și trei de procente (33%) dintre pacienți au întrunit criteriile predefinite pentru implicarea cardiacă (valoare inițială a grosimii peretelui VS  $\geq 13$  mm, fără antecedente de hipertensiune arterială sau boală a valvei aortice).

**Criteriul final principal de evaluare a eficacității** a fost reprezentat de Scorul de Afectare Neurologică modificat la momentul de evaluare din luna 18, cu o valoare de +7, față de valoarea inițială (mNIS+7). Acest criteriu final este compus din polineuropatie motorie, senzorială și cea aferentă sistemului autonom, incluzând evaluări ale

forței motorii și ale reflexelor, testarea senzorială cantitativă, studii de conducere nervoasă și valorile tensiunii arteriale posturală, scorul variind de la 0 la 304 puncte, un scor mai crescut indicând agravarea afectării.

**Criteriul final secundar** a fost reprezentat de modificarea scorului total Norfolk privind calitatea vieții cu neuropatie diabetică (QoL-DN) la momentul de evaluare din luna 18, față de momentul inițial. Chestionarul QoL DN Norfolk (raportat de pacient) include domenii aferente funcției nervilor cu fibre mici, cu fibre mari și ai sistemului autonom, simptomelor de polineuropatie și activităților traiului cotidian, scorul total variind de la -4 la 136, un scor crescut indicând o calitate a vieții agravată.

**Alte criterii finale secundare** au inclus viteza mersului (testul de mers pe o distanță de 10 metri), statusul nutrițional (IMCm) și capacitatea raportată de pacient de a efectua activitățile traiului zilnic și participării sociale (Scala Rasch-Built a dizabilității generale [R-ODS]).

Tratamentul cu Amvuttra din studiul HELIOS-A a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic în ceea ce privește toate criteriile finale, măsurate de la valoarea inițială până la momentele de evaluare din Luna 9 și 18, comparativ cu grupul extern cu administrare de placebo din cadrul studiului APOLLO (toate  $p < 0,0001$ ).

#### Rezultatele privind eficacitatea clinică din studiul HELIOS-A

Criteriu final <sup>a</sup>	Valoarea inițială, media (AS)		Modificarea față de momentul inițial, media CMP (SEM)		Amvuttra - Placebo <sup>b</sup> Diferența între tratamente, Media CMP (II 95%)	Valoarea <i>p</i>
	Amvuttra N=122	Placebo <sup>b</sup> N=77	Amvuttra	Placebo <sup>b</sup>		
<i>Luna 9</i>						
mNIS+7 <sup>c</sup>	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8, -12,2)	$p < 0,0001$
Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	$p < 0,0001$
Testul de mers pe o distanță de 10 metri (m/sec) <sup>d</sup>	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	$p < 0,0001$
<i>Luna 18</i>						
mNIS+7 <sup>c</sup>	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0, -23,1)	$p < 0,0001$
Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	$p < 0,0001$
Testul de mers pe o distanță de 10 metri (m/sec) <sup>d</sup>	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15, 0,33)	$p < 0,0001$
IMCm <sup>e</sup>	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	$p < 0,0001$
R-ODS <sup>f</sup>	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	$p < 0,0001$

Abrevieri: II=interval de încredere; medie CMP=media celor mai mici pătrate; IMCm=indicele de masă corporală modificat; mNIS=scorul afectării neuropate modificat; QoL-DN=Calitatea vieții - neuropatia diabetică; AS=abatere standard; SEM=eroarea standard a mediei

<sup>a</sup> Toate criteriile finale din Luna 9 analizate cu analiza covarianței (ANCOVA) cu metoda de imputare multiplă (IM) și toate criteriile finale din Luna 18 analizate cu metoda determinărilor repetate a modelului cu efecte mixte (MMRM).

<sup>b</sup> Grupul extern cu administrare de placebo din studiul controlat randomizat APOLLO

<sup>c</sup> Un număr mai scăzut indică afectare mai redusă/simptome mai puține

<sup>d</sup> Un număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă

<sup>e</sup> IMCm: indicele de masă corporală (IMC;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) multiplicat cu valoarea albuminei serice (g/l); un număr mai crescut indică un status nutrițional mai bun.

<sup>f</sup> Un număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă.

Reducerea procentuală a TTR medie până în Luna 18 a fost de 84,7% pentru vutrisiran și de 80,6% pentru patisiran. Până la momentul de evaluare din luna 18, reducerea procentuală a valorilor serice ale TTR în brațul de tratament cu vutrisiran nu a fost inferioară (conform criteriilor predefinite) celei din brațul de tratament cu patisiran din cadrul studiului, cu o diferență medie de 5,3% (Î 95% 1,2%, 9,3%).

Pacienții cărora li s-a administrat Amvuttra au prezentat beneficii similare, în comparație cu placebo, pentru scorul mNIS+7 și scorul total QoL-DN Norfolk în Luna 9 și Luna 18 în toate subgrupurile, incluzând vârsta, sexul, rasa, regiunea, scorul NIS, statusul privind genotipul V30M, utilizarea anterioară de stabilizator TTR, stadiul bolii și prezentarea sau nu a criteriilor predefinite de implicare cardiacă de către pacienți.

În pofida valorilor observate pentru NT-proBNP și a scăderii grosimii peretelui VS, beneficiul clinic în cardiomiopatie încă nu este confirmat.

## 5. PREVALENȚA ÎN ROMÂNIA

Solicitantul nu a deșpus la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan, dar pentru a obține o estimare a prevalenței și a mutațiilor specifice din țara noastră vom face referire la concluziile studiului:

### **"Caracteristicile clinice la pacienții cu amiloidoză ereditară cu varianta Glu54Gln identificată în populația română"**

Jercan et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020 (<https://doi.org/10.1186/s13023-020-1309-9>)

În România, în perioada 2005-2018 au fost diagnosticați 23 de pacienți cu hATTR, dintre care 18 cu mutația Glu54Gln, 3 cu mutația Val30Met și 2 cu mutația Glu89Lys. Această cohortă retrospectivă a inclus toți pacienții cu hATTR mutația Glu54Gln care au fost diagnosticați în România din 2005 până în 2018.

Din 18 pacienți, 10 au fost simptomatici, cinci au fost purtători asimptomatici și trei au murit în timpul studiului. Toți proveneau din nord-estul României. Vârsta mediană la debutul simptomelor a fost de 45 ani, iar vârsta mediană la deces a fost de 51 de ani. Toți pacienții au avut afectare cardiacă, inclusiv modificări ale biomarkerilor (NT-proBNP), electrocardiografic și ecocardiografic. În plus, 92% dintre pacienți au avut polineuropatie la diagnostic și 53% au avut sindrom de tunel carpian; 69% au prezentat hipotensiune arterială ortostatică și 31% au suferit de diaree. Nu s-a observat afectare renală sau hepatică. Vârsta mediană la deces a fost de 53 ani (n = 3; interval: 46- 54 ani), timpul median de supraviețuire de la debutul simptomelor a fost de 3 ani (interval: 3-5 ani). La toți cei trei pacienți, decesul a fost cauzat de complicații legate de afectarea cardiacă.

Raportat la populația României, prevalența hATTR este de 1,02 la milion, iar prevalența hATTR varianta Glu54Gln este de 0,76 la milion. În județul Suceava, toți pacienții cu ATTR au fost pozitivi pentru mutația Glu54Gln, cu o prevalență de 2,39 la 100.000 de persoane.

### **Fenotipul clinic al hATTR cu mutația Glu54Gln**

Mutația Glu54Gln prezintă un fenotip mixt cu debut clinic în a patra decadă de viață a pacienților. Manifestările inițiale sunt reprezentate de paretezii distale și sindrom de tunel carpian, iar după diagnostic se constată afectare cardiacă semnificativă și disfuncție autonomă. În comparație cu hATTR cu mutația Val122Ile, care este

asociată cu un fenotip predominant cardiac, pacienții cu mutația Glu54Gln din cohorta noastră au fost mai tineri la diagnostic, cu o grosime mai mică a peretelui VS. În această cohortă, o mare parte a pacienților au manifestat implicare neurologică cu polineuropatie periferică. Peste jumătate dintre pacienții cu simptome au prezentat afectare a sistemului nervos autonom, cu hipotensiune ortostatică și diaree ca manifestări principale. De asemenea, s-a observat că 62% dintre pacienții cu simptome au înregistrat o scădere în greutate la momentul diagnosticului.

Pacienții cu hATTR cu mutația Glu54Gln prezintă un fenotip mixt, asemănător cu variantele Val30Met-cu debut tardiv, Glu89Gln, Phe64Leu sau Thr49Ala. Comparativ cu aceste variante, **pacienții cu mutația Glu54Gln au un debut mai devreme al bolii**, se prezintă adesea cu parestezie/sindrom de tunel carpian și simultan cu implicare cardiacă (toți pacienții cu Glu54Gln au un anumit grad de implicare cardiacă la diagnostic).

## 6. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată**

Criteriu	Nr. de puncte
<b>1. 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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</b>	<b>70</b>
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) 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.	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Vutrisiranum și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *Vutrisiranum* și DC *Amvuttra* 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația „tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2”.

### Referințe bibliografice :

1. RCP Amvuttra ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/anx\\_156772\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/anx_156772_ro.pdf))
2. EMA Orphan designation ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2026-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-double-stranded-sirna-oligonucleotide\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2026-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-double-stranded-sirna-oligonucleotide_en.pdf))
3. EMA Orphan Maintenance Assessment Report ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/amvuttra-epar-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/amvuttra-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf))
4. EPAR Amvuttra ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf))
5. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population (<https://doi.org/10.1186/s13023-020-1309-9>)
6. Studiul Clinic HELIOS-A (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03759379>)
7. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 26.06.2023

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