

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VUTRISIRANUM

INDICAȚIE: *tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)*

Data depunerii dosarului

19.06.2025

Numărul dosarului

41815

PUNCTAJ: 80

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 (orfan)

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	50mg/ml
Calea de administrare	administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu o seringă preumplută pentru o singură utilizare x 0,5ml

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 777/20.08.2025:

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)
Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	366783,63 lei	366783,63 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică

Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM).

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.

Există date limitate privind administrarea de vutrisiran la pacienții încadrați în clasa IV clasificarea NYHA (New York Heart Association) și la pacienții care au ambele încadrări, respectiv în clasa III clasificarea NYHA și în stadiul III clasificarea NAC (National Amyloidosis Centre).

Cu toate acestea, dacă la pacienții aflați în tratament cu vutrisiran boala evoluează către aceste stadii, aceste date sugerează că pacienții pot continua tratamentul.

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și aspartat-aminotransferază (AST) $> 1 \times$ LSN, sau bilirubinemie totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice valoare a AST) sau moderată (bilirubinemie totală $> 1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice valoare a AST). Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică 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 [RFG_e] ≥ 30 până la < 90 ml/minut/1,73 m²). 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 poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, pacient sau îngrijitor.

Pacienții sau îngrijitorii pot injecta Amvuttra după ce un profesionist din domeniul sănătății i-a instruit cu privire la tehnica adecvată de injectare subcutanată.

Acest medicament este gata de utilizare și exclusiv pentru o singură utilizare.

Inspectați vizual soluția pentru a vedea dacă prezintă particule în suspensie și modificări de culoare. A nu se utiliza dacă prezintă modificări de culoare sau particule.

Înainte de administrare, dacă a fost depozitată la rece, seringă preumplută trebuie lăsată să se încălzească, lăsând cutia la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute.

- Injectia subcutanată trebuie administrată în unul din următoarele locuri: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului. Dacă se efectuează în partea superioară a brațului, injectia trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către un îngrijitor. Amvuttra nu trebuie injectat în țesut cicatricial sau în zone înroșite, inflamate sau tumefiate.
- Dacă se injectează în abdomen, zona din jurul ombilicului trebuie evitată.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Genesis Biopharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI VUTRISIRANUM și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă, pentru indicația terapeutică *„Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”*.

Compania a depus în cadrul documentației autorizația de folosire în tratamente de ultimă instanță în România, emisă de ANMDMR, pentru medicamentul Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația *Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)*.

Statutul de compensare al DCI VUTRISIRANUM în statele membre ale UE și Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI VUTRISIRANUM și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în un stat membru al Uniunii Europene: Germania.

2. AMILOIDOZA CU TRANSTIRETINĂ

Amiloidoza mediată de transtiretină este o boală progresivă, multisistemică, debilitantă și în cele din urmă fatală. Aceasta cuprinde amiloidoza de tip sălbatic (wtATTR) și amiloidoza ereditară (hATTR). Amiloidoza de tip sălbatic este asociată cu procesul de îmbătrânire, iar amiloidoza ereditară rezultă din variante genetice ale genei TTR. Morbiditatea, mortalitatea și progresia bolii sunt cauzate de depunerea de transtiretină sub formă de amiloid în diverse organe și țesuturi, inclusiv inima, nervii periferici și tractul gastrointestinal. Cele mai frecvente manifestări ale amiloidozei cu transtiretină sunt cardiomiopatia și polineuropatia.

Medicamentul Amvuttra (DCI Vutrisiran) este un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă care provoacă degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la reducerea concentrațiilor serice ale proteinei TTR variante și de tip sălbatic amiloidogenice, reducând depunerea de amiloid TTR în țesuturi. Acesta a fost aprobat de Comisia Europeană la data de 15 Septembrie 2022 pentru tratamentul amiloidozei hATTR la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau 2.

Epidemiologie și factori de risc

Cardiomiopatia din amiloidoză cu transtiretină variantă este prezentă la peste 40.000 de persoane din întreaga lume. Prevalența cardiomiopatiei din amiloidoză cu transtiretină de tip sălbatic (ATTRwt-CM) a fost mai dificil de estimat cu precizie, dar este în creștere, datorită metodelor de diagnostic în continuă evoluție (inclusiv o conștientizare sporită a bolii și disponibilitatea tot mai mare a unor metode de diagnostic neinvazive, cum ar fi scintigrafia cu tehnecițiu 99m).

Estimări recente arată că până la 13% dintre persoanele care suferă de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție normală, ar putea avea drept cauză boala ATTR-CM.

Caracteristici biologice, etiologie și patogeneză

Mecanismele care stau la baza fiziopatologiei ATTRwt și a asocierii sale cu îmbătrânirea sunt în prezent slab înțelese. În schimb, pentru ATTR variantă, au fost identificate peste 120 de variante intrinsec destabilizatoare ale genei TTR, care se transmit într-un mod autosomal dominant. V122I este cea mai frecventă variantă patogenă întâlnită în Marea Britanie și în Statele Unite ale Americii, afectând 3% până la 4% dintre persoanele de origine afro-caraibiană, proporția celor care dezvoltă boala și expresia clinică fiind diferite de la caz la caz, conform studiilor. Varianta patogenă V30M a fost prima descrisă și este cel mai frecvent întâlnită în trei locații geografice, evidențiind o origine genetică comună. Sindromul clinic asociat variantei V30M cu debut precoce a fost descris inițial în Portugalia în anul 1952 ca polineuropatie amiloidă familială, fiind ulterior identificat și în populații neînrudite din nord-estul Suediei și sud-vestul Japoniei, unde varianta V30M debutează la o vârstă mai înaintată decât în Portugalia. Tot în Portugalia a fost descrisă pentru prima dată varianta T119M cu grad ridicat de stabilizare (de aproximativ 37 de ori mai stabilă decât tipul sălbatic) care protejează purtătorii variantei V30M (heterozigoți compuși) de dezvoltarea sau progresia rapidă a polineuropatiei asociate în mod obișnuit cu purtătorii de V30M.

Tablou clinic, diagnostic și stadiu/prognostic

Pacienții diagnosticați cu ATTR-CM sunt în general bărbați cu vârsta medie de 60 de ani sau peste și prezintă insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, adesea cu anomalii de conducere cardiacă (diferite grade de bloc cardiac) evidențiate prin electrocardiogramă (ECG), împreună cu pereți ventriculari îngroșați și dovezi de disfuncție diastolică pe ecocardiogramă. În plus, istoricul medical ar putea dezvălui sindrom de tunel carpian bilateral anterior (fără factori de risc predispozanți pentru această afecțiune) sau stenoză spinală lombară în ultimii 5 până la 10 ani.

Până de curând, ATTR-CM a fost subdiagnosticată din cauza semnelor și simptomelor nespecifice care erau adesea atribuite în mod eronat unor afecțiuni mai frecvente, precum și a necesității efectuării unei biopsii endomiocardice pentru confirmarea specifică a diagnosticului, în contextul în care nu existau tratamente disponibile. Cu toate acestea, în ultimii 10 ani s-a produs o transformare profundă în ceea ce privește peisajul bolii datorită mai multor progrese esențiale:

1) confirmarea diagnostică este acum posibilă prin mijloace neinvazive, inclusiv scintigrafia (cu radiotrasori osoși), combinată cu excluderea unei gammapatii monoclonale compatibile cu amiloidoza cu lanțuri ușoare, prin analize biochimice ale proteinelor serice și urinare;

2) implicarea la scară largă a societăților profesionale și a diferitelor organizații pentru a crește gradul de conștientizare a bolii în rândul cardiologilor și al comunității medicale, care a condus la o recunoaștere și un diagnostic mai precoce.

Conștientizarea bolii a fost susținută parțial de recunoașterea așa-numitelor semnale de alarmă clinice, cum ar fi istoricul de sindrom de tunel carpian bilateral, ceea ce a dus la un diagnostic și un tratament mai timpuriu decât era posibil anterior. Disponibilitatea unui tratament aprobat -tafamidis- care a demonstrat că reduce mortalitatea și spitalizările de cauză cardiovasculară cu 30%, respectiv 32%, a contribuit la această tendință de recunoaștere mai timpurie a ATTR-CM. Totuși, în ciuda progreselor în conștientizarea bolii, a diagnosticării precoce și a opțiunilor terapeutice, ATTR-CM rămâne o cauză importantă și frecvent nerecunoscută de insuficiență cardiacă, asociată cu mortalitate crescută, morbiditate cardiovasculară, afectarea calității vieții și limitarea funcțională fizică.

În anul 2021, un grup de experți a recomandat un set de criterii pentru monitorizarea progresiei ATTR-CM. Evaluările se încadrează în trei domenii:

- Domenii clinice și funcționale:
 - spitalizări cauzate de insuficiența cardiacă,
 - clasificarea NYHA (New York Heart Association),
 - testul de mers de 6 minute (6MWD),
 - chestionarul Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- Domeniul biomarkerilor de laborator:
 - NT-proBNP (fragmentul N-terminal al prohormonului peptidului natriuretic de tip B),
 - troponina I (TnI),
 - stadializarea bolii ATTR-CM conform criteriilor Centrului Național pentru Amiloidoză (NAC).
- Domeniul investigațiilor imagistice și al electrocardiografei (ECG):
 - evaluări imagistice ale structurii și funcției ventriculului stâng,
 - tulburări de conducere evidențiate pe ECG.

Management

De-a lungul timpului, tratamentul amiloidozei ATTR cu cardiomiopatie s-a concentrat pe terapii paliative care vizează simptomele, cum ar fi diuretice pentru simptomele de congestie, medicamente antiaritmice, implantarea de pacemaker și defibrilatoare cardiace automate pentru gestionarea aritmiilor și a tulburărilor de conducere electrică.

Studiile efectuate în centre specializate sugerează că transplantul cardiac poate reprezenta o opțiune eficientă în cazul pacienților cu ATTR-CM, cu rezultate comparabile cu cele ale pacienților transplantați pentru alte cauze de

insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, transplantul cardiac continuă să fie o opțiune mai puțin utilizată din cauza necesității de imunosupresie pe tot parcursul vieții și a timpilor lungi de așteptare asociați cu transplantul. În regiuni precum Statele Unite ale Americii, Uniunea Europeană și Japonia, este aprobat tratamentul cu tafamidis pentru cardiomiopatie la pacienții adulți cu amiloidoză wtATTR sau hATTR, care acționează prin stabilizarea proteinei TTR tetramerică și reducerea ratei acesteia de disociere în monomeri amiloidogenici. De asemenea, acoramidis fost aprobat în SUA în Decembrie 2024 și în Februarie 2025 în Europa pentru tratamentul ATTR-CM. În ciuda acestor tratamente disponibile în prezent, rămâne o nevoie medicală semnificativă de noi opțiuni terapeutice pentru pacienții cu amiloidoză ATTR și afectare cardiacă.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2025) 3747 final/05.06.2025 de modificare a autorizației de comercializare acordate prin Decizia C(2022)6748 final pentru „Amvuttra - vutrisiran”, medicament orfan de uz uman, acesta a fost autorizat pentru indicația „*Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)*”.

Amvuttra conține vutrisiran, un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă (siRNA) stabilizat chimic, care țintește în mod specific ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei variante și/sau de tip sălbatic (TTR) și care este legat covalent de un ligand care conține trei resturi de N-acetilgalactozamină (GalNAc), pentru a permite livrarea siRNA către hepatocite.

Printr-un proces natural, numit interferența ARN (ARNi), vutrisiran provoacă degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la reducerea concentrațiilor serice ale proteinei TTR variante și de tip sălbatic amiloidogenice, reducând depunerea de amiloid TTR în țesuturi.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE PENTRU MEDICAMENTE REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DCI VUTRISIRANUM

La data de 25 Mai 2020, Comisia Europeană prin decizia nr. C(2018)3394 (final) a acordat desemnarea orfană către Alnylam UK Limited, Marea Britanie, pentru produsul „Oligonucleotid sintetic dublu-catenar de siARN, îndreptat împotriva mARN al transtiretinei, cu șase legături fosforotioat la nivelul lanțului principal și nouă reziduuri de 2'-fluoro și treizeci și cinci de 2'-O-metil nucleozide în secvență, care este legat covalent, prin intermediul unei grupări fosfodiesterice, de un ligand care conține trei reziduuri N-acetil-galactozaminice”, utilizat pentru tratamentul amiloidozei mediate de transtiretină. Acesta a fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/18/2026. Ulterior, la data de 21.02.2019 a fost emisă decizia Comisiei Europene nr. C(2019)1637 (final), privind transferul desemnării produsului medicamentos orfan către Alnylam Netherlands B.V., Olanda. Medicamentul este autorizat în UE sub denumirea comercială Amvuttra (DCI VUTRISIRANUM) începând cu data de 15 Septembrie 2022.

Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza ATTR) aparține unui grup de boli numite amiloidoză sistemică, în care depozitele de proteine (numite amiloide) se acumulează și provoacă leziuni la nivelul organelor. În amiloidoza ATTR, amiloidele sunt alcătuite din transtiretină, o proteină produsă în ficat care transportă diverse substanțe în sânge. La pacienții cu amiloidoză ATTR, depozitele de transtiretină se acumulează în principal în inimă și în sistemul nervos. Pacienții cu această afecțiune au de obicei probleme cardiace și simptome precum slăbiciune musculară la nivelul membrelor care poate progresa până la pierderea capacității de mers, tulburări digestive ce pot duce la malnutriție, precum și disfuncții urinare. Amiloidoza ATTR este o boală debilitantă pe termen lung, cauzată de agravarea progresivă a simptomelor sistemului nervos. De asemenea, pune viața în pericol deoarece depozitele de amiloid din inimă pot provoca afecțiuni cardiace fatale.

La momentul desemnării orfane, singurul medicament autorizat în UE pentru tratarea amiloidozei ATTR era Vyndaqel (tafamidis). Vyndaqel a fost autorizat pentru întârzierea afectării nervoase asociate amiloidozei ATTR la pacienții aflați în stadiul incipient al bolii. Altă opțiune de tratament era transplantul de ficat.

Compania a furnizat informații suficiente care susțin ipoteza că medicamentul Amvuttra ar putea oferi un beneficiu semnificativ pacienților cu toate formele de amiloidoză ATTR. Studiile preliminare au indicat că mecanismul său de acțiune ar putea conferi eficacitate într-un spectru mai larg de pacienți decât tratamentele existente.

La momentul acordării statutului de medicament orfan, amiloidoza ATTR afecta mai puțin de 0,2 persoane la 10.000 de locuitori în Uniunea Europeană, ceea ce corespundea unui total sub 10.000 de cazuri. Această prevalență se încadra sub pragul stabilit pentru desemnarea ca boală rară, respectiv 5 persoane la 10.000.

La data de 15 Mai 2025, Comitetul pentru Medicamente Orfane (COMP) a decis menținerea statutului de medicament orfan pentru Amvuttra utilizat pentru tratamentul amiloidozei mediate de transtiretină, boală cronic debilitantă, ce cauzează dezvoltarea polineuropatiei și a cardiomiopatiei. La momentul revizuirii criteriilor de desemnare orfană, prevalența amiloidozei mediate de transtiretină a fost estimată la 3,82 la 10.000, rămânând sub pragul de 5 din 10.000 de persoane în UE.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Amiloidoză wtATTR sau hATTR cu cardiomiopatie

Eficacitatea Amvuttra a fost demonstrată într-un studiu clinic global, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (HELIOS-B) la pacienții adulți cu ATTR-CM. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Amvuttra 25 mg subcutanat o dată la 3 luni, sau placebo corespunzător. La momentul inițial, 40% dintre pacienți erau în tratament cu tafamidis. Atribuirea tratamentului a fost stratificată în funcție de utilizarea inițială de

tafamidis, tipul bolii ATTR (amiloidoză wtATTR sau hATTR), și în funcție de severitatea inițială a bolii și vârstă (clasa I sau II clasificarea NYHA și vârstă < 75 de ani comparativ cu toate celelalte).

Dintre pacienții cărora li s-a administrat Amvuttra, la momentul inițial, vârsta mediană a pacienților a fost de 77 de ani (interval: 45 până la 85 de ani) și 92% erau bărbați. Optzeci și cinci la sută (85%) dintre pacienți erau de rasă albă (caucazieni), 7% erau de rasă neagră (afro-americieni), 6% erau de rasă galbenă (asiatici). Optzeci și nouă la sută (89%) dintre pacienți aveau amiloidoză wtATTR și 11% aveau amiloidoză hATTR. Conform clasificării NYHA pentru insuficiență cardiacă (IC), 15% dintre pacienți erau în clasa I, 77% erau în clasa II și 8% erau în clasa III și în stadiul 1 sau 2 de boală ATTR, conform clasificării NAC. Datele demografice ale pacienților și caracteristicile inițiale ale bolii au fost similare între grupurile de tratament.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost rezultatul compus al mortalității de orice cauză și al evenimentelor CV recurente (spitalizări CV și vizite de urgență din cauza insuficienței cardiace [ICU]) în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb de până la 36 de luni, evaluate la populația globală și la populația cu administrare în monoterapie (definită ca pacienți cărora nu li s-a administrat tafamidis la momentul inițial al studiului). Amvuttra a condus la reduceri semnificative ale riscului de mortalitate de orice cauză și de evenimente CV recurente comparativ cu placebo la populația globală și la populația cu administrare în monoterapie de 28,2% și, respectiv, 32,8% (Tabelul 1). Aproximativ 77% din toate decesele survenite în studiul HELIOS-B au fost de cauză CV. Rata atât a deceselor CV, cât și a deceselor non-CV a fost mai mică la pacienții tratați cu Amvuttra, comparativ cu placebo. Din numărul total de evenimente CV, 87,9% au fost spitalizări CV, iar 12,1% au fost vizite asociate cu ICU. O curbă Kaplan-Meier care ilustrează timpul până la apariția primului eveniment CV sau mortalitatea de orice cauză este prezentată în Figura 1.

Ambele componente ale criteriului final de evaluare principal compus au contribuit individual la efectul tratamentului la populația generală și populația cu administrare în monoterapie (Tabelul 1).

În analiza criteriului final secundar de evaluare a mortalității de orice cauză, care include date până în luna 42, încorporând perioada în regim dublu-orb și date privind supraviețuirea pentru toți pacienții pe o perioadă suplimentară de până la 6 luni, Amvuttra a condus la o reducere cu 35,5% a riscului de deces comparativ cu placebo la populația globală (rată de risc: 0,645; ÎI 95%: 0,463, 0,898; p=0,0098), și la o reducere cu 34,5% la populația cu administrare în monoterapie (rată de risc: 0,655; ÎI 95%: 0,440, 0,973; p=0,0454).

Tabelul 1: Criteriul final de evaluare principal compus și componentele sale individuale în cadrul HELIOS-B

Criteriul final de evaluare		Populația globală		Populația cu administrare în monoterapie	
		Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
Criteriul final de evaluare principal	Rată de risc (ÎI 95%) ^b Valoare p ^b	0,718 (0,555, 0,929) 0,0118		0,672 (0,487, 0,929) 0,0162	

compus ^a			
Componentele criteriului final de evaluare principal compus			
Mortalitate de orice cauză	Rată de risc (ÎI 95%) ^c	0,694 (0,490, 0,982)	0,705 (0,467, 1,064)
Spitalizări CV și vizite asociate cu ICU	Rată de risc relativă (ÎI 95%) ^d	0,733 (0,610, 0,882)	0,676 (0,533, 0,857)

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; CV=cardiovascular; ICU = insuficiență cardiacă urgentă Transplantul de inimă și plasarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă sunt tratate ca deces. Decesele după întreruperea studiului sunt incluse în analiza componentei mortalității de orice cauză.

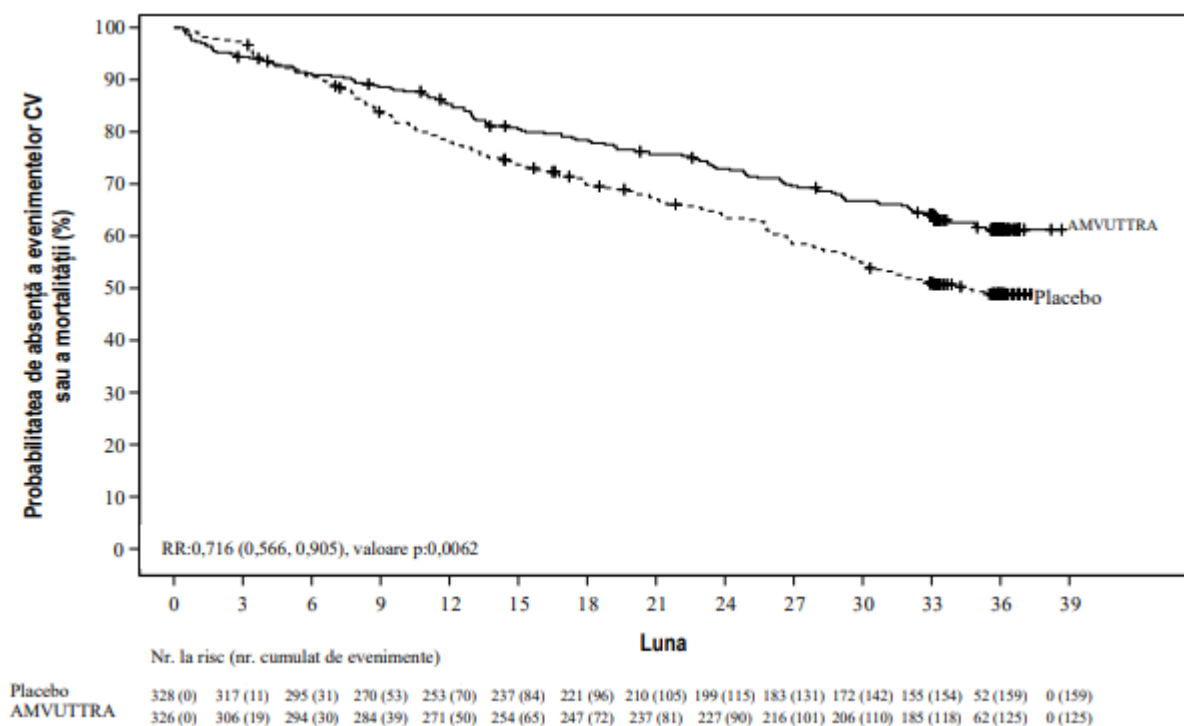
^a Criteriul final de evaluare principal compus definit ca: rezultatul compus al mortalității de orice cauză și al evenimentelor CV recurente. Analiza primară a inclus o urmărire de cel puțin 33 de luni (și până la 36 de luni) pentru toți pacienții.

^b Rata de risc (ÎI 95%) și valoarea p se bazează pe un model Andersen-Gill modificat.

^c Rata de risc (ÎI 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale.

^d Rata de risc relativă (ÎI 95%) se bazează pe un model de regresie Poisson.

Figura 1: Timpul până la prima apariție a evenimentului CV sau mortalitatea de orice cauză (populația globală)

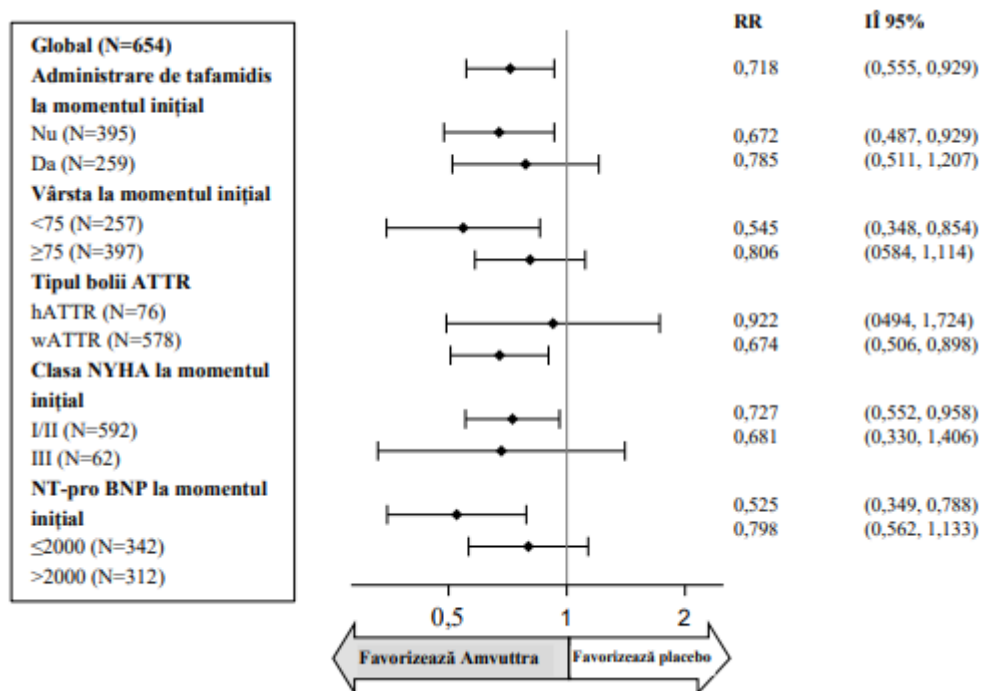


Abreviere: ÎI=interval de încredere; CV=cardiovascular; RR = rată de risc. Transplantul de inimă și plasarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă sunt tratate ca deces. Curbele Kaplan-Meier sunt ajustate pentru caracteristicile inițiale ale bolii utilizând metoda de ponderare a probabilității inverse a tratamentului. RR și ÎI 95% se bazează pe un model Cox al riscurilor proporționale, iar valoarea p se bazează pe testul log-rank.

Rezultatele analizei de subgrup pentru criteriul final de evaluare principal compus au favorizat Amvuttra în toate subgrupurile prespecificate din populația globală și populația cu administrare în monoterapie. În subgrupul de pacienți

tratați cu tafamidis la momentul inițial, Amvuttra a condus la o reducere numerică cu 21,5% a riscului de mortalitate de orice cauză și a evenimentelor CV recurente, comparativ cu placebo (rată de risc: 0,785; Î 95%: 0,511, 1,207) (Figura 2).

Figura 2: Analiza de subgrup pentru criteriul final de evaluare principal compus (populația globală)



Abrevieri: ATTR = amiloidoză cu transtiretină; Î = interval de încredere; hATTR = amiloidoză cu transtiretină ereditară; RR = rată de risc; NT-proBNP = peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = amiloidoză cu transtiretină de tip sălbatic. RR și Î 95% se bazează pe analizele modelului Andersen-Gill modificat.

Efectele tratamentului cu Amvuttra asupra capacității funcționale, a stării de sănătate și a calității vieții raportate de pacient și a severității simptomelor insuficienței cardiace au fost evaluate prin modificarea de la momentul inițial la luna 30 a rezultatului testului de mers de 6 minute (6-MWT), scorului la Chestionarul Kansas City privind cardiomiopatia - rezumatul global (KCCQ-OS) și, respectiv, clasa NYHA. KCCQ-OS este compus din patru domenii: simptome globale (frecvența simptomelor și povara simptomelor), limitarea fizică, calitatea vieții și limitarea socială. Scorul general al rezumatului și scorurile de domeniu variază de la 0 la 100, scorurile mai mari reprezentând o stare de sănătate mai bună.

Un efect al tratamentului semnificativ statistic, care favorizează Amvuttra, a fost observat pentru distanța parcursă la 6-MWT, scorul KCCQ-OS și clasa NYHA stabilă sau îmbunătățită, atât la populația globală, cât și la populația cu administrare în monoterapie (Tabelul 2), rezultatele fiind consecvente în toate subgrupurile studiate. Efectul tratamentului asupra scorului KCCQ-OS a fost consecvent în toate cele patru scoruri de domeniu.

Tabelul 2. Modificarea față de momentul inițial al distanței parcurse la 6-MWT, scorului KCCQ-OS și clasei NYHA în luna

30

	Populația globală		Populația cu administrare în monoterapie	
	Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
6-MWT (metri)				
Medie la momentul inițial (AS)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Modificarea de la momentul inițial la luna 30, media CMMP (ES) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Diferența de tratament față de placebo, media CMMP (Î 95%) Valoarea $p^{a,b}$	26 (13, 40) <0,0001		32 (14, 50) 0,0005	
KCCQ-OS (puncte)				
Medie la momentul inițial (AS)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Modificarea de la momentul inițial la luna 30, media CMMP (ES) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Diferența de tratament față de placebo, media CMMP (Î 95%) Valoarea $p^{a,b}$	6 (2, 9) 0,0008		9 (4, 13) 0,0003	
Clasa NYHA				
% de pacienți cu clasa NYHA stabilă sau îmbunătățită la luna 30	68	61	66	56
Diferența față de placebo, (%) (Î 95%) ^c Valoarea p^c	9 (1, 16) 0,0217		13 (3, 22) 0,0121	
Abrevieri: 6-MWT = testul de mers în 6 minute; KCCQ-OS = Chestionarul Kansas City privind cardiomiopatia, CMMP = cele mai mici pătrate; Î = interval de încredere; AS = abatere standard; ES = eroare standard; NYHA = New York Health Association a Pentru evaluarea lipsă din cauza decesului (inclusiv transplantul de inimă și plasarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă) și incapacitatea de a merge ca urmare a progresiei bolii ATTR (aplicabil numai la 6-MWT), datele au fost calculate din reeșantionarea celor mai grave 10% dintre modificările observate. b Estimată din modelul efectelor mixte cu măsurători repetate (MMMR). c Pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel.				

Reacții adverse

Profilul de siguranță al Amvuttra a fost caracterizat pe baza datelor din studiile clinice de fază 3 randomizate și controlate. Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulate ale studiilor HELIOSA și HELIOS-B sunt prezentate în Tabelul 3. Reacțiile adverse sunt prezentate pe baza terminologiei MedDRA, pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarei categorii: Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 3

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvența
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării ^a	Frecvente
Investigații diagnostice	Concentrații crescute ale alanin-aminotransferazei	Frecvente
	Concentrații serice crescute ale fosfatazei alcaline	Frecvente
^a Simptomele raportate includ echimoză, eritem, durere, prurit și căldură locală. Reacțiile la locul de injectare au fost moderate, tranzitorii și nu au dus la întreruperea tratamentului		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Testele funcției hepatice

În studiul HELIOS-B, 97 (30%) dintre pacienții tratați cu Amvuttra și 78 (24%) dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat concentrații ușor crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT), situate peste LSN și mai mici sau egale cu 3×LSN. Toți pacienții tratați cu Amvuttra cu creșteri ușoare ale ALT au fost asimptomatici și majoritatea au înregistrat o normalizare a concentrațiilor ALT în condițiile continuării administrării.

Imunogenitate

În studiile HELIOS-A și HELIOS-B, 4 (3,3%) și, respectiv, 1 (0,3%) dintre pacienții tratați cu Amvuttra au dezvoltat anticorpi anti-medicament (AAM). În ambele studii, titrurile AAM au fost scăzute și tranzitorii, fără niciun efect asupra eficacității clinice, siguranței sau profilurilor farmacocinetice sau farmacodinamice ale vutrisiran.

5.PUNCTAJ

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
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 afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
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.	10
Total	80

Costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Amvuttra: doza recomandată de Amvuttra este de 25 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate la interval de 3 luni.

Costul anual al terapiei cu Amvuttra este de 1.467.134,52 lei (4 seringi x 366783,63 lei PAM/UT).

6. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI VUTRISIRANUM și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică „Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)”, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.5.3 Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu amiloidoză cu transtiretină.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI VUTRISIRANUM și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică „Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Amvuttra, INN-vutrisiran
2. Decizia dec 166460 ro.pdf
3. Epar Amvuttra, INN-vutrisiran
4. Amvuttra - Orphan Maintenance Assessment Report



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. Decizia dec_141102_ro.pdf
6. Decizia dec_143837_ro.pdf

Raport finalizat în data de: 29.08.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Medic Sp. Mihaela Lavinia Popescu

