



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EPLONTERSENUM

INDICAȚIA: pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2

Data depunerii dosarului

17.10.2025

Numărul dosarului

73105

PUNCTAJ: 62 de puncte

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Eplontersenum
- 1.2. DC: Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
- 1.3. Cod ATC: N07XX21
- 1.4. Data eliberării APP: 6 martie 2025
- 1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Sverige
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Concentrația	45 mg
Calea de administrare	subcutanat
Mărimea ambalajului	1 stilou injector care eplontersen 45 mg în 0,8 ml sol

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății cu nr. PCUe 540781/02.10.2025, respectiv MS-DFDM 540781/13.10.2025

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	146628.87 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	146628.87 lei

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

Indicația terapeutică

Wainzua este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată de eplontersen este de 45 mg, administrată o dată pe lună.

La pacienții tratați cu Wainzua se recomandă suplimentar vitamina A în doză de aproximativ 2500 UI, fără a depăși 3000 UI pe zi.

Tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce după debutul simptomelor. Continuarea tratamentului la pacienții a căror boală progresează la polineuropatie în stadiul 3 reprezintă decizia medicului, pe baza evaluării generale a beneficiului și a riscului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare estimată [RFG] ≥ 45 până la < 90 ml/min/1,73 m²). Eplontersen nu a fost studiat la pacienți cu RFG < 45 ml/min/1,73 m² sau cu boală renală în stadiu terminal și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Eplontersen nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial. Pacienți cu transplant hepatic Siguranța și eficacitatea Wainzua nu au fost evaluate la pacienți cărora li se efectuează transplant hepatic. Nu sunt disponibile date.

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

Mod de administrare

Wainzua se administrează subcutanat. Wainzua este disponibil într-un stilou injector (pen) preumplut, destinat pentru o singură utilizare. Prima injecție administrată de pacient sau de persoana care are grijă de pacient trebuie să fie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății, cu calificare adecvată.

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți pentru administrarea subcutanată a Wainzua.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie scos din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare și trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. Nu trebuie utilizate alte metode de încălzire. Înainte de utilizare soluția trebuie inspectată vizual. Soluția trebuie să fie incoloră până la galben.

Nu utilizați soluția care conține particule vizibile, prezintă aspect turbure sau modificări de culoare vizibile înainte de administrare.

Dacă pacientul își administrează singur Wainzua, acesta trebuie injectat în abdomen sau regiunea superioară a coapsei. Dacă injecția este administrată de persoana care are grijă de pacient, poate fi utilizată și regiunea postero-superioară a brațului. Wainzua nu trebuie injectat în zonele cutanate care prezintă echimoze, sensibilitate, eritem sau indurații, în zonele cu cicatrici sau leziuni, iar regiunea periombilicală trebuie evitată.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP Wainzua.

Mecanism de acțiune: Eplontersen este o oligonucleotidă antisens (OAS) de tip chimeric 2'-O-2-metoxietil conjugată cu N-acetilgalactozamină (GalNAc), cu o structură centrală mixtă de legături internucleotidice de fosforotioat și fosfat diester. Conjugatul GalNAc permite eliberarea țintită a OAS în hepatocite. Legătura selectivă dintre eplontersen și ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei (TTR) din hepatocite determină degradarea ambelor tipuri de ARNm al TTR, atât a tipului mutant, cât și a tipului sălbatic (normal). Aceasta inhibă sinteza proteinei TTR la nivel hepatic, ceea ce are ca rezultat reducerea semnificativă a valorilor proteinei TTR de tip mutant și de tip sălbatic eliberate din ficat în circulație.

Efecte farmacodinamice În studiul clinic realizat la pacienții cu hATTR-PN tratați cu eplontersen, reducerea concentrațiilor plasmatice de TTR a fost observată la prima evaluare (Săptămâna 5), iar concentrațiile TTR au continuat să scadă până în Săptămâna 35. Reducerea susținută a nivelului TTR a fost observată pe toată durata tratamentului (85 de săptămâni). Reducerea procentuală medie (DS) a concentrației plasmatice de TTR față de momentul inițial a fost 82,1% (11,7) în Săptămâna 35, 83,0% (10,4) în 7 Săptămâna 65 și 81,8% (13,4) în Săptămâna 85 în grupul tratat cu eplontersen. O reducere similară a concentrației plasmatice de TTR față de momentul inițial a fost observată indiferent de sex, rasă, vârstă, regiune geografică, greutate corporală, prezența cardiomiopatiei, tratamentul anterior, statusul mutației Val30Met, stadiul bolii și diagnosticul clinic de cardiomiopatie amiloidă familială la momentul inițial. TTR este o proteină de transport pentru proteina 4 de legare a retinolului, care este transportorul principal al vitaminei A

(retinol). Astfel, se anticipează că reducerea concentrației plasmatice a TTR să determine reducerea retinolului plasmatic până la un nivel sub limita inferioară a valorilor normale.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: Deficitul de vitamina A Pe baza mecanismului de acțiune, se anticipează că Wainzua va reduce nivelurile plasmatice de vitamina A (retinol) sub valorile normale. Nivelurile plasmatice ale vitaminei A aflate sub limita inferioară a valorilor normale trebuie corectate, și orice simptome sau semne oculare ale deficitului de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Wainzua.

Pacienții cărora li se administrează Wainzua trebuie să ia suplimente orale cu vitamina A în doză zilnică de aproximativ, dar fără a depăși, 2500 UI (femei) până la 3000 UI (bărbați), pentru a reduce riscul potențial de simptome oculare cauzate de deficitul de vitamină A.

Se recomandă trimiterea pacientului la consult oftalmologic dacă apar simptome oculare sugestive pentru deficitul de vitamină A, care include reducerea vederii nocturne sau cecitate nocturnă, xeroftalmie persistentă, inflamație oculară, inflamația sau ulcerarea corneei, îngroșarea corneei sau perforația corneei.

În primele 60 de zile de sarcină, atât concentrațiile prea mari cât și cele prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie să fie exclusă înainte de inițierea tratamentului, iar femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace. Dacă o femeie vrea să rămână gravidă, Wainzua și suplimentele cu vitamina A trebuie întrerupte, și concentrațiile plasmatice de vitamina A trebuie monitorizate pentru revenirea la valorile normale înainte de sarcină.

În cazul unei sarcini neplanificate, tratamentul cu Wainzua trebuie întrerupt. Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al eplontersen, deficitul de vitamina A poate să apară chiar și după oprirea tratamentului. Nu se pot face recomandări privind utilizarea în continuare, sau întreruperea suplimentelor cu vitamina A în primul trimestru al unei sarcini neplanificate.

Dacă se continuă administrarea suplimentelor de vitamina A, doza zilnică nu trebuie să depășească 3000 UI pe zi, din cauza lipsei datelor care să susțină utilizarea unor doze mai mari.

Ulterior, administrarea de suplimente cu vitamina A în doză de 2500 UI până la 3000 UI pe zi trebuie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile plasmatice ale vitaminei A nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în trimestrul al treilea. Nu se cunoaște dacă suplimentarea aportului de vitamina A în sarcină va fi suficientă în prevenirea deficitului de vitamina A la gravida care continuă tratamentul cu Wainzua.

Cu toate acestea este puțin probabil ca dozele suplimentare de vitamină A care depășesc 3000 UI pe zi pe durata sarcinii să poată corecta nivelurile plasmatice de retinol, din cauza mecanismului de acțiune a eplontersen, și pot fi dăunătoare pentru mamă și făt.

Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Wainzua, data expirării brevetului pentru Wainzua este 6 martie 2035.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania ASTRAZENECA PHARMA SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Eplontersenum și indicația terapeutică: „*pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. GENERALITĂȚI DESPRE AMILOIDOZA EREDITARĂ MEDIATĂ DE TRANSTIRETINĂ ȘI POLINEUROPATIE

Amiloidoza este o patologie rară, sistemică, progresiv debilitantă și fatală care cuprinde un grup de boli caracterizate prin acumularea de fibrile amiloide (fibre proteice insolubile, rezistente la degradare) în țesuturi și organe.

Amiloidoza mediată de transtiretină (ATTR) este clasificată în două forme distincte: amiloidoza ereditară cu transtiretină (ATTRv; v = „variantă”) și amiloidoza cu transtiretină de tip sălbatic (ATTRwt).

ATTRwt reprezintă amiloidoza cu transtiretină cauzată de depunerea legată de vârstă a fibrilelor amiloide TTR anormal pliate, apărută fără o mutație TTR identificată.

ATTRv reprezintă forma genetică a bolii, rezultată din mutații ereditare autozomal-dominante în gena TTR, care codifică transtiretina (TTR). ATTRv este împărțită în două forme, în funcție de prezentările clinice predominante:

- ATTRv cu polineuropatie (ATTRv-PN) - caracterizată prin afectarea nervilor periferici
- ATTRv cu cardiomiopatie (ATTRv-CM) - caracterizată prin infiltrarea fibrelor amiloide la nivelul cordului.

Majoritatea mutațiilor TTR determină un fenotip clinic mixt, în care pacienții prezintă atât afectare neurologică, cât și cardiacă, iar în practica clinică sunt observate frecvent fenotipuri suprapuse.

În ATTRv-PN, fibrilele de amiloid TTR se acumulează predominant la nivelul nervilor periferici, rezultând o polineuropatie progresivă și ireversibilă care duce la afectare multisistemică ce pune viața în pericol. TTR este sintetizată și secretată în principal de ficat și funcționează ca proteină serică de transport pentru tiroxină și retinol, în întreg organismul și creier. La indivizii sănătoși, TTR circulă în plasmă și în lichidul cefalorahidian sub formă de homotetramer solubil. schimb, la pacienții cu ATTRv-PN, structura acestui complex proteic este destabilizată din cauza mutațiilor din gena TTR, ceea ce duce la disocierea homotetramerului. Monomerii mutanți rezultați se pliază greșit și se agregă pentru a forma fibrile amiloide, asociate cu citotoxicitate și degenerare celulară.

Fibrilele amiloide se depun în multiple organe, dar în special în sistemul nervos periferic, tractul gastrointestinal, rinichi și inimă determinând variate manifestări clinice precum polineuropatie progresivă, cardiomiopatie, nefropatie și disfuncție gastrointestinală.

În timp ce pacienții cu ATTRv-PN prezintă de obicei simptome între 30-70 de ani, depozitele de amiloid se pot acumula cu câțiva ani înainte de debutul simptomelor.

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.

Mulți pacienți cu amiloidoză ATTRv 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 ATTRv-PN sunt neuropatia senzitiv-motorie periferică progresivă și neuropatia autonomă. Paresteziile nespecifice și simetrice, durerea și sensibilitatea la temperatură încep de obicei la extremitățile inferioare. La pacienții cu amiloidoză ATTRv, anomaliile senzoriale includ disestezii dureroase la nivelul picioarelor și mâinilor, precum și pierderea sensibilității tactile, 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. Un sondaj transversal realizat în Spania și SUA (n=32, date colectate între 2013–2014) a arătat că îngrijitorii bolnavilor cu ATTRv-PN au petrecut în medie 45,9 ore pe săptămână având grijă de rudele lor. Acest sondaj a mai arătat că povara ATTRv-PN pentru îngrijitori este similară cu cea a îngrijitorilor pacienților cu Alzheimer, măsurată prin scorurile Zarit Burden Interview.

Alte consecințe ale infiltrării amiloidului sunt malabsorbția gastro-intestinală și malnutriția.

După debutul simptomelor, calitatea vieții este puternic afectată, iar boala progresează inexorabil către deces, cu o speranță de viață limitată la aproximativ 4,7 ani după diagnosticul de amiloidoză ATTRv. În majoritatea cazurilor, decesul apare ca rezultat al insuficienței cardiace sau a infecțiilor.

Prevalența globală a ATTRv-PN (amiloidoză ereditară mediată de transtiretină cu polineuropatie) a fost estimată a fi de aproximativ 10.000 de pacienți.

În Europa, incidența a fost 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 în ceea ce privește prevalența, Portugalia și Suedia (până la 50 la 100.000 de locuitori) sunt țările cu prevalența cea mai mare. În Spania, studiile epidemiologice privind amiloidoză ereditară cu transtiretină și în special, forma polineuropatică indică o prevalență de aproximativ 3,3 la 100.000 locuitori, iar date mai recente arată chiar valori de până la 5 la 100.000 datorită unei mai bune identificări a cazurilor. În Grecia, un studiu populațional raportează o prevalență de 3.5 la 100.000 locuitori.

Tratamentul pentru ATTRv-PN se împarte în două categorii principale, după cum este rezumat mai jos:

- **stabilizatori** - previn disocierea tetramerului TTR, limitând producerea de fibrile amiloide și încetinind progresia bolii
- **silenceri** - acționează mai devreme în mecanismul bolii, împiedicând producerea TTR mutant, ceea ce poate controla evoluția bolii și potențial, îmbunătăți simptomele. Terapiile de tip gene silencer, acționează direct la cauză, reducând sinteza hepatică a proteinei transtiretinei (TTR), scăzând atât formele mutante, cât și cele sălbatice. Această abordare etiologică diferă fundamental de cea a stabilizatorilor, care intervin mai târziu în cascada patogenică, stabilizând tetramerii de TTR deja produși pentru a preveni disocierea lor. Prin blocarea producției de TTR încă din stadiul inițial, silencerii asigură o suprimare mai completă și mai susținută a substratului patologic, ceea ce se traduce în control superior al progresiei bolii și o abordare mai coerentă cu mecanismul etiologic al ATTRv-PN.

3. ALTERNATIVE TERAPEUTICE RAMBURSATE PENTRU TRATAMENTUL AMILOIDOZEI CU TRANSTIRETINĂ

Dintre opțiunile terapeutice rambursate utilizate în managementul amiloidozei cu transtiretină fac parte următoarele DCI, incluse în programul P6.5: Boli neurologice degenerative/inflamator-imune, respectiv subprogramul

P6.5.3 „Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu amiloidoză cu transtiretină” din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, parte a sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, din H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare.

Tabel nr. 1 DCI rambursate destinate tratării amiloidozei cu transtiretină

P6.5.3 Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu amiloidoză cu transtiretină		
1.	Tafamidis**	N07XX08
2.	Patisiranum**	N07XX12
3.	Vutrisiranum**	N07XX18

Aceste medicamente se prescriu conform recomandărilor din protocoalele terapeutice aprobate în O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, care sunt redactate în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS

Indicații:

Indicația 1: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

Indicația 2: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

Posologie și monitorizare:

Pentru indicația 1 - Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoză cu transtiretină.

Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant hepatic.

Pentru indicația 2 - Tratamentul se inițiază sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul pacienților cu cardiomiopatie determinate de amiloidoză cu transtiretină (CM-ATTR).

Doză: 61 mg o dată pe zi, administrată oral

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

PRESCRIERE:

Pentru indicația 1

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după **stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoză cu transtiretină la pacienții adulți**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

Pentru indicația 2

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienții adulți (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

În caz de suspiciune la pacienții cu antecedente medicale specifice, semne de insuficiență cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experiență în diagnosticul amiloidozei și cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice și de rezonanță magnetică cardiacă.

Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR va include date pozitive la cel puțin una din investigațiile următoare:

- scintigrafie cu bifosfonați (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din țesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvențierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau wild type). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor și a dozării lanțurilor ușoare kappa și lambda la nivel plasmatic și/sau urinar și consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonați pozitivă grad 2 sau 3 este însoțită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă și medici hematologi.

Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR se stabilește prin cel puțin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereți ventriculari stânga minim 12 mm, disfuncție sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tardivă contrast difuză subendocardică sau circumferențială, kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonați.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienți cu insuficiență cardiacă în clasă funcțională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susțină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuiește pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică și paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a inițiat tratamentul.

Grupe speciale de pacienți

1. **Copii și adolescenți** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenți
2. **Vârșnici** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcție de vârstă ;
3. **Femei de vârstă fertilă** : nu există date de siguranță în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum și o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit.
4. **Insuficiență hepatică și renală** : Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență”.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul corooid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și/sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicația:

- PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**
- PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care țintește în mod specific o secvență conservată genetic din regiunea 3' fără translații a tuturor ARNm ai TTR cu mutații și de tip sălbatic.
- PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulație.
- Printr-un proces natural, numit **interferența ARN (ARNi)**, PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.**

II. Criterii de includere pentru indicație

- **Inițierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/și hematologie), prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu)**
- Reducând concentrațiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate și **orice semne sau simptome oculare datorate deficienței de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu PATISIRANUM.**
- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârstă fertilă să utilizeze metode contraceptive eficiente.**

III. Tratament - Doze, condițiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni.**

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienții tratați cu PATISIRANUM.

Premedicație necesară:



Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicațiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații pentru a reduce riscul de RAP

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată conform schemei inițiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

Mod de administrare

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni**.

Seturile și liniile de perfuzie trebuie să nu conțină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).

Soluția diluată de PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infiltrației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.

Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ținut sub observație și ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienții care au tolerat bine cel puțin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.

Durata tratamentului:

• Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului. În studiile clinice care au dus la înregistrarea produsului s-a observat după 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii, semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate și după 18 luni de tratament.

• Concentrația serică medie a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg.; după doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentrațiilor serice de TTR după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și respectiv 84%.

• Reducerea concentrațiilor serice de TTR s-a menținut în cazul administrării continue.

IV. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Siguranța și eficacitatea PATISIRANUM la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

• Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și să fi revenit la normal înainte să se încerce concepția.

• În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepția situației în care femeia gravidă prezintă semne de deficiență de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depășească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficiență de vitamina A în trimestrul al treilea.

• La pacienții tratați cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienții care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la ≥ 2% dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dursalgie, greață, durerea abdominală, dispneea și cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienților trebuie să li se administreze premedicația în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei.

• În cazul apariției unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei și instituirea tratamentului medical (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.

• Administrarea perfuziei de PATISIRANUM trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.

• **Unii pacienți care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**

• Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienții tratați cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) și reacțiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacție adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacție asociată perfuziei (0,7%).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Bronșită, Sinuzită, Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție asociată perfuziei	Foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte frecvente
	Extravazare	Mai puțin frecvente

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

• Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de de laborator), în clinică universitară unde s-a inițiat acest tip de tratament.

• În funcție de rezultatele la controlul periodic, după cel puțin 6 luni de tratament, în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum și viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 2.

VII Prescriptori

• Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinică universitară de Neurologie și/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.

• Tratamentul poate fi continuat și de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitară prin care se derulează programul, din zona teritorială în care locuiește bolnavul."

Observații: La data întocmirii acestui raport, protocolul terapeutic pentru DCI Vutrisiranum nu a fost aprobat.

4. EFICACITATEA CLINICĂ A MEDICAMENTULUI CU DCI EPLONTERSENUM ÎN AMILOIDOZA EREDITARĂ MEDIATĂ DE TRANSTIRETINĂ ȘI POLINEUROPATIE

Eficacitatea și siguranța eplontersen au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis (NEURO-TTTransform), care a inclus în total 168 de pacienți adulți cu hATTR-NP.

Pacienții au fost randomizați în raport 6:1 pentru a li se administra o injecție subcutanată cu eplontersen 45 mg la intervale de 4 săptămâni (N=144) sau inotersen 284 mg săptămânal (N=24) ca grup de referință. Dintre cei 144 de pacienți randomizați la eplontersen, 140 (97,2%) de pacienți au finalizat tratamentul până în Săptămâna 35, 135 (93,8%) au finalizat tratamentul până în Săptămâna 65.

Un grup extern de control cu placebo a inclus o cohortă de pacienți cărora li s-a administrat placebo într-un studiu pivot cu inotersen (NEURO-TTR): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la pacienți adulți cu hATTR-NP. În această cohortă a fost administrat placebo subcutanat o dată pe săptămână. Cele două studii au utilizat criterii identice de eligibilitate.

În general, caracteristicile grupului cu eplontersen și ale grupului extern cu placebo au fost similare, iar dezechilibrele potențiale în ceea ce privește caracteristicile importante de la momentul inițial (statusul mutației

Val30Met, stadiul bolii și tratamentul anterior) au fost luate în considerare în analizele statistice prespecificate. Pentru cei 144 de pacienți randomizați la eplontersen, vârsta mediană la momentul inițial a fost 51,5 ani (interval 24-82), 30,6% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 65 de ani și 69,4% au fost bărbați.

Au fost identificate douăzeci (20) de variante diferite ale TTR: Val30Met (59,0%), Phe64Leu (3,5%), Leu58His (2,8%), Thr60Ala (2,8%), Val122Ile (2,8%), Ser77Tyr (2,1%), Ser50Arg (1,4%), Thr49Ala (0,7%), Glu89Gln (0,7%) și altele (24,3%, inclusiv Ala97Ser (15%)).

La momentul inițial, 79,9% dintre pacienți au avut boala în stadiul 1 (mobilitate neafectată; neuropatie ușoară senzitivă, motorie și autonomă la nivelul membrelor inferioare), 20,1% au avut boala în stadiul 2 (necesitatea asistenței pentru deplasare; afectare moderată la nivelul membrelor inferioare, membrelor superioare și a trunchiului) și nu au fost pacienți în stadiul 3 de boală. 69,4% dintre pacienți au avut tratament anterior cu tafamidis sau diflunisal.

La analiza din Săptămâna 66, obiectivele co-primare au inclus modificarea procentuală a concentrației plasmatică a TTR în Săptămâna 65 față de momentul inițial, modificarea scorului mNIS+7 față de momentul inițial și modificarea scorului total Norfolk QoL-DN în Săptămâna 66 față de momentul inițial, în toate situațiile cu eplontersen comparativ cu placebo.

mNIS+7 reprezintă o evaluare obiectivă a neuropatiei și constă din compunerea scorurilor NIS și Modificat +7. În versiunea scorului mNIS+7 utilizată în studiu, NIS evaluează obiectiv deficitul funcțional al nervilor cranieni, forța musculară, reflexele și sensibilitatea, iar scorul Modificat +7 evaluează răspunsul frecvenței cardiace la inspir profund, testarea senzorială cantitativă (atingerepresiune și căldură-durere) și electrofiziologia nervilor periferici. Versiunea validată a scorului mNIS+7 utilizată în studiu avea valorile în intervalul -22,3 până la 346,3 puncte, cele mai mari scoruri reprezentând o severitate mai mare a bolii.

Chestionarul de evaluare a calității vieții pe scala Norfolk QoL-DN este completat de pacienți, și evaluează experiența subiectivă privind neuropatia sub următoarele aspecte: funcționare fizică/neuropatie a fibrelor groase, activități zilnice, simptome, neuropatie a fibrelor subțiri și neuropatia autonomă.

Versiunea Norfolk QoL-DN utilizată în studiu avea valorile în intervalul -4 până la 136 de puncte, cele mai mari scoruri reprezentând o afectare mai mare. Alte obiective secundare au fost testate formal ierarhic la analiza din Săptămâna 66 și au inclus modificarea simptomelor neuropatiei față de momentul inițial și modificarea scorului, în scorul componentei fizice din chestionarul de evaluare a sănătății, forma prescurtată cu 36 de itemi (versiunea 2), în scorul dizabilității din cauza polineuropatiei și în statusul nutrițional (modificarea indicelui de masă corporală). Tratamentul cu eplontersen din studiul NEURO-TTRansform a demonstrat ameliorări semnificative statistic pentru toate criteriile de evaluare atât în Săptămâna 35, cât și în Săptămâna 66 comparativ cu grupul extern cu administrare de placebo (toate valorile $p < 0,0001$).

Obiectivul secundar de modificare față de momentul inițial a scorului PND în Săptămâna 65 a fost semnificativ statistic în favoarea eplontersen ($p = 0,02$). Mai mulți pacienți din grupul cu eplontersen au prezentat îmbunătățiri ale scorului PND față de momentul inițial comparativ cu grupul extern cu placebo (5,7% vs 3,4%) și mai puțini pacienți din grupul cu eplontersen au prezentat agravări față de momentul inițial comparativ cu grupul extern cu placebo (12,8% vs. 22,0%).

Pacienții cu administrare de eplontersen au raportat îmbunătățiri similare față de grupul cu administrare de placebo în ceea ce privește concentrația plasmatică a TTR, scorul compus mNIS+7 și scorurile totale Norfolk QoL-DN în

toate subgrupurile, indiferent de vârstă, sex, rasă, regiune geografică, statusul mutației Val30Met, prezența cardiomiopatiei, diagnosticul clinic de cardiomiopatie amiloidă familială la momentul inițial și stadiul afecțiunii.

Până la finalul tratamentului cu eplontersen, în Săptămâna 85, au fost menținute reducerea concentrației de TTR și efectul observat asupra scorului compus mNIS+7, iar scorul total Norfolk QoL-DN a rămas stabil.

La finalul perioadei de tratament de 84 de săptămâni (durata mediană a tratamentului de 561 de zile (80 de săptămâni), interval cuprins între 57 până la 582 de zile) 58 de pacienți (40,3%) au dezvoltat anticorpi anti-medicament (ADA, anti-drug antibodies) în timpul administrării tratamentului.

Tabelul nr. 2: Sumarul rezultatelor de eficacitate clinică din studiul NEURO-TTTransform

Analysis/ Endpoint	Mean (SD)		LSM Change/Percent Change from Baseline, (Estimate SE) [95% CI]		Eplontersen- Placebo* Difference in LSM [95% CI]	p-value
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Safety analysis set	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Serum TTR, g/L¹</i>						
Baseline	0.15 (0.04)	0.23 (0.08)				
Week 35			-14.7% (2.2) [-18.96, -10.44]	-81.3% (1.8) [-84.83, -77.71]	-66.6% [-71.61, -61.53]	p < 0.0001
Week 65	0.14 (0.04)	0.04 (0.02)	-10.2% (2.2) [-14.43, -5.87]	-80.2% (1.8) [-83.75, -76.72]	-70.1% [-75.02, -65.15]	p < 0.0001
<i>mNIS+7 composite score¹</i>						
Baseline	74.1 (39.0)	79.8 (42.3)				
Week 35			9.9 (1.9) [6.29, 13.56]	1.1 (1.8) [-2.47, 4.77]	-8.8 [-13.21, -4.34]	p = 0.0001
Week 66	96.6 (50.2)	79.7 (44.9)	26.3 (2.6) [21.32, 31.38]	3.2 (2.5) [-1.75, 8.18]	-23.1 [-29.26, -17.01]	p < 0.0001
<i>Norfolk QoL-DN total score¹</i>						
Baseline	48.6 (27.0)	43.3 (26.2)				
Week 35			8.4 (2.1) [4.30, 12.58]	-2.8 (2.1) [-6.87, 1.19]	-11.3 [-16.26, -6.30]	p < 0.0001
Week 66	58.9 (32.0)	35.6 (26.3)	13.7 (2.4) [8.92, 18.50]	-5.5 (2.4) [-10.19, -0.91]	-19.3 [-24.99, -13.53]	p < 0.0001
Full analysis set	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Neuropathy symptom and change score, Week 66 ²			8.2 [6.24, 10.12]	-0.0 [-1.92, 1.86]	-8.2 [-10.65, -5.76]	p < 0.0001
Physical component score of short form 36 item health survey, Week 65 ²			-4.46 [-6.139, -2.770]	0.85 [-0.711, 2.412]	5.31 [3.195, 7.416]	p < 0.0001
Modified body mass index, Week 65 ²			-90.8 [-112.84, -68.69]	-8.1 [-28.55, 12.42]	82.7 [54.64, 110.76]	p < 0.0001

* External placebo group from another randomised controlled trial (NEURO-TTR). 1 Based on an ANCOVA with a reference-based multiple imputation approach for missing data, adjusted by propensity score weights with fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, disease stage, Val30M mutation, previous treatment, fixed covariates for the baseline value and the baseline-by-time interaction. In the reference-based imputation approach, missing data in the placebo group and missing data in eplontersen treatment group while on treatment, is imputed under a within treatment arm missing at random assumption. For a patient in eplontersen treatment group who discontinued, missing data were imputed based on the placebo group. 2 Based on a MMRM adjusted by propensity score weights with fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, disease stage, Val30M mutation, previous treatment, fixed covariates for the baseline value and the baseline-by-time interaction. ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measures; mNIS+7 = modified neuropathy impairment score +7; N = number of participants in group; Norfolk QoL-DN = Norfolk quality of life – diabetic neuropathy questionnaire; SD = standard deviation; SE = standard error; TTR = transthyretin

ADA la eplontersen au avut o tendință de persistență, debut tardiv (debut median la 223 de zile) și titru scăzut (titru median de vârf 200). La pacienții cu rezultat pozitiv la testul anticorpilor anti-eplontersen, nu s-a observat un impact semnificativ clinic asupra eficacității, siguranței, farmacocineticii sau farmacodinamiei eplontersen.

Cele mai frecvente evenimente adverse în timpul tratamentului cu eplontersen au fost scăderea nivelului de vitamină A (97% dintre pacienți) și vărsăturile (9% dintre pacienți). Alte evenimente adverse raportate au fost: eritem la locul de injectare, durere la locul de injectare, prurit la locul de injectare.

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DCI Eplontersenum și DC Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. În urma evaluării a fost acordat avizul favorabil rambursării în procent de 30% la data de 2 septembrie 2025. Comisia pentru Transparență a considerat că **beneficiul terapeutic** aferent medicamentului Eplontersenum **este moderat**, iar **beneficiul terapeutic adițional este absent** în comparație cu opțiunile disponibile în Franța, considerate comparatori, conform legislației franceze. Comparatorii pentru tehnologia Wainzua validați de către Comisia pentru Transparență sunt: patisiran (ONPATTRO), inotersen (TEGSEDI), tafamidis (VYNDAQEL) și vutrisiran (AMVUTTRA).

Argumentele Comisiei pentru Transparență care au stat la baza avizului nefavorabil existenței unui beneficiu terapeutic adițional aferent tehnologiei Wainzua au fost:

- lipsa unei comparații directe față de un comparator relevant clinic;
- designul studiului și limitele sale metodologice și anume o comparație indirectă a grupului cu eplontersen cu un grup placebo extern istoric din studiul Neuro-TTR, care a fost studiul pivot al inotersenului [TEGSEDI], ceea ce atenuează semnificația rezultatelor observate privind eficacitatea;
- demonstrarea superiorității eplontersenului față de placebo, în studiul NEUROTTRansform, un studiu de fază III, randomizat, deschis, care măsoară modificările concentrației serice de transtiretină și modificările scorului mNIS+7;
- demonstrarea unei îmbunătățiri a calității vieții, evaluată prin scorul de calitate a vieții Norfolk QOL-DN, criteriu de evaluare co-primar al studiului NEUROTTRansform;
- durata limitată a studiului, de 18 luni, care nu permite confirmarea eficacității continue în această afecțiune cronică,
- profilul de tolerabilitate al eplontersenului, care pare favorabil, cu o perioadă de urmărire limitată la 18 luni.

5.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE) a fost publicat în data de 27 Noiembrie 2024 un raport succint de evaluare a medicamentului Wainzua pentru indicația terapeutică care vizează tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2. Conform raportului cu nr. ta 1020, tehnologia Wainzua reprezintă o opțiune de tratament pentru această patologie, fără restricții față de RCP. În raport se menționează că a fost efectuată o analiză a costurilor terapiei cu eplontersen versus costurile terapiei cu vutrisiran, care a evidențiat avantaj economic și acest argument a fost decis pentru acordarea avizului favorabil rambursării tehnologiei Wainzua.

5.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Scoția (SMC) este publicat un raport succint de evaluare a medicamentului Wainzua pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. Acest raport, datat 7 martie 2025, având nr. SMC2755 a fost publicat pe site-ul SMC la data de 07 aprilie 2025 și prezintă avizul pozitiv rambursării tehnologiei cu DCI Eplontersenium, fără restricții față de RCP.

5.2.3 ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare germane în domeniul evaluării tehnologiilor medicale, G-BA, este publicat raportul de evaluare al medicamentului Wainzua pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. Raportul este datat 16 octombrie 2025. Conform acestuia, nu există un beneficiu adițional dovedit pentru tehnologia Wainzua, raportat la vutrisiran.

6. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Eplontersenium este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în Germania, Spania, Marea Britanie, Suedia, Austria, Danemarca și Republica Cehă.

7. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a considerat medicamentul cu DCI Patisiranum drept comparator pentru tehnologia Wainzua. Aspecte ale rambursării medicamentului comparator sunt prezentate în cadrul secțiunii nr. 3 din cadrul acestui raport intitulată „*alternative terapeutice rambursate pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină*”.

Având în vedere prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare privind comparatorul, SETS consideră că medicamentul propus de companie respectă prevederile legislative.

Conform O.M.S. nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Patisiranum și DC Onpattro 2 mg/ml este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă cu 5 ml conc., având un preț maximal cu TVA de 40679,16 lei.

Conform RCP Onpattro:

„Acest medicament este numai pentru o singură utilizare”

„Fiecare ml conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 2 mg. Fiecare flacon conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 10 mg sub formă de nanoparticule lipidice”

„Doza recomandată de Onpattro este de 300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni. Doza se calculează în funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.”

Prin urmare, luând în considerare doza recomandată aferentă unui pacient cu o greutate de 70 kg, rezultă un **cost anual al terapiei cu patisiran de 2.115.316,32 lei** ($52 \times 3 \times 40679,16 / 3$).

Costul anual al terapiei cu Wainzua este **1.759.546,44 lei** (12 luni $\times$ 146628.87 lei).

Comparând costurile celor 2 terapii rezultă un impact bugetar negativ de - 16.82% în favoarea tehnologiei Wainzua.

Observații: Din informațiile prezentate de companie reiese că numărul de pacienți estimați a fi tratați cu Eplontersen este de 8 pacienți anual, respectiv 40 de pacienți pe o perioadă de 5 ani, după includerea în listă.

8. PUNCTAJUL OBTINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. G-BA DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
4. Costul terapiei	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	62 de puncte

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Eplontersen** și indicația „*pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2*” **întreține criteriile de includere 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.

10. RECOMANDĂRI PENTRU COMISIA DE NEUROLOGIE DIN CADRUL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Eplontersen** și indicația „*pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Wainzua
2. EPAR Wainzua
3. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
4. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
5. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
6. O.M.S. nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
7. Munar-Qués M, Costa PP, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Bernat R, Luna C, Alberti JF. Familial amyloidotic polyneuropathy: TTR Met30 in Majorca. *Amyloid*. 1997;4(3):181–186. doi:10.3109/13506129709007292.
8. Reinés JB, Ripoll Vera T, Usón Martín M, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:29. DOI: 10.1186/1750-1172-9-29
9. Tzagournisakis M, Foukarakis E, Samonakis D, Tsilimbaris M et al. High Hereditary Transthyretin-Related Amyloidosis Prevalence in Crete: Genetic Heterogeneity and Distinct Phenotypes. *Neurol Genet*. 2022 Sep 9;8(5):e200013. doi: 10.1212/NXG.000000000200013.
10. https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/3018_2023_Amvuttra_Vutrisiranum.pdf
11. Lovley A, Raymond K, Guthrie SD, Pollock M, Sanchowala V, White MK. Patient-reported burden of hereditary transthyretin amyloidosis on functioning and well-being; 2021 Dec 1;5(1).
12. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*; 2020 Sep 23;21(1).
13. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*; 2016 Jan 5;29:S3–11.
14. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (HATTR) polyneuropathy: Current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag*. Dove Medical Press Ltd.; 2020;16:109–23.
15. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*; 2016 Mar 1;21(1):5–9.
16. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*; 2015 Jan 1;47(8):625–38.
17. Luigetti M, Conte A, Del Grande A, Bisogni G, Madia F, Lo Monaco M, et al. TTR-related amyloid neuropathy: clinical, electrophysiological and pathological findings in 15 unrelated patients. *Neurol Sci*; 2013 Jul;34(7):1057–63.
18. Magalhães J, Eira J, Liz MA. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology. *Cell Mol Life Sci*; 2021 Sep 1;78(17–18):6105–17
19. Blaner WS, Bonifácio MJ, Feldman HD, Piantadosi R, Saraiva MJM. Studies on the synthesis and secretion of transthyretin by the human hepatoma cell line Hep G2. *FEBS Lett*; 1991 Aug 5;287(1–2):193–6.
20. Guo X, Liu Z, Zheng Y, Li Y, Li L, Liu H, et al. Review on the Structures and Activities of Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors. *Dove Medical Press Ltd.*; 2020;14:1057.
21. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*; 2019 Jul 1;15(7):387–404.
22. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy; 2018 May 1;57(5):829–37.
23. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*; 2021 Jun 1;268(6):2109–22.
24. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid. *J Peripher Nerv Syst*; 2016 Mar 1;21(1):5–9.
25. Munar-Qués M, Costa PP, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Bernat R, Luna C, Alberti JF. Familial amyloidotic polyneuropathy: TTR Met30 in Majorca. *Amyloid*. 1997;4(3):181–186. doi:10.3109/13506129709007292.
26. Clinical Review Report: Inotersen (Tegsedi). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020;
27. Yaras A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*; 2019 Aug 1;60(2):169–75.
28. Dodet, P., Adams, D., Redolfi, S., Arnulf, I., Leu, S., Similowski, T., Denier, C. and Cauquil, C., 2015. Sleep disorders in patients with hereditary transthyretin amyloid neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 20(2), p.129.
29. Lopes A, Fonseca I, Sousa A, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Psychopathological Dimensions in Portuguese Subjects with Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *Biomed Hub*; 2017 Dec 13;2(3):1–14.
30. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*; 2018 Dec 1;7(2):349–64.
31. Magliano L, Obici L, Sforzini C, Mazzeo A, Russo M, Cappelli F, et al. Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and their relatives in Italy. *Orphanet J Rare Dis*; 2021 Dec 1;16(1).
32. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment; Adams, David et al. *The Lancet Neurology*, Volume 22, Issue 11, 1061 – 1074
33. Adams, D., Algalarrondo, V. and Echaniz-Laguna, A., 2023. Hereditary transthyretin amyloidosis in the era of RNA interference, antisense oligonucleotide, and CRISPR-Cas9 treatments. *Blood*, 142(19), pp.1600-1612
34. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRtransform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther*; 2021 Jun 1;10(1):375–89.



34. Galan L, Gonzalez-Moreno J, Martínez-Sesmero JM, Muñoz-Beamud F, Santos-Rubio MD, Tran D, et al. Estimating the annual economic burden for the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 2021;21(5):967–73.
35. Bolte FJ, Langenstroer C, Friebe F, Hüsing-Kabar A, Dugas M, Schmidt HH. Patient-reported outcomes on familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Orphanet J Rare Dis*; 2020 Dec 1;15(1).
36. Acaster S, Lo SH, Nestler-Parr S. A survey exploring caregiver burden and health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*; 2023 Dec 1;18(1).
37. Chen G, Rikner K, Grandy S, Wittbrodt ET, Huang J, Wright J, et al. HSD76 A Real-World Study on Healthcare Resource Utilisation and Patient Care for People With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Value in Health*; 2025 Jul;28(6):S239–40.
38. Coelho T, Marques W, Dasgupta NR, Chao C-C, Parman Y, França MC, et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*; 2023 Oct 17;330(15):1448–58.
39. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 2018 Jul 5;379(1):22–31.

Raport finalizat la data de 31.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Sef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.