



MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES

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

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VUTRISIRANUM

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

Data depunerii dosarului

13.01.2025

Numărul dosarului

935

PUNCTAJ: 100

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., Amsterdam, Țările de Jos

1.6. Tip DCI: nouă

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

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

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, publicat în Monitorul Oficial nr. 1284 bis/19.12.2024:

Denumire Comercială	Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	360.174,92 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	360.174,92 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

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). Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și nu trebuie utilizat la acești pacienți, cu excepția cazului în care beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [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.

Precizare SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, SC GENESIS BIOPHARMA ROMANIA SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu **DCI Vutrisiranum** și **DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, medicament orfan**, pentru indicația „*tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

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

Amiloidoza – prezentare clinică, management și tratament

Amiloidoza ereditară mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR), cunoscută și ca amiloidoză mediată de transtiretină mutantă, este o boală multisistemică rară, autozomal dominantă, rapid progresivă, cauzată de variante ale genei transtiretinei (TTR) care are ca rezultat morbiditate debilitantă și mortalitate ridicată. Depozitele de amiloid se acumulează în mai multe organe, în special în sistemul nervos periferic, tractul gastrointestinal, rinichi și inimă, care se manifestă prin polineuropatie progresivă, inclusiv neuropatie senzorio-motorie și neuropatie autonomă.

Cardiomiopatia, nefropatia și disfuncția gastrointestinală se dezvoltă frecvent simultan. Prezentarea fenotipică a bolii depinde de tiparul organelor afectate. Cele mai frecvente manifestări ale amiloidozei hATTR sunt polineuropatia și cardiomiopatia. În amiloidoza hATTR, variantele moștenite ale genei TTR duc la destabilizarea proteinei tetramerică și la disocierea subunităților TTR în dimeri și monomeri variante individuale și de tip sălbatic, care ulterior se pliază greșit.

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

Există peste 120 de variante genetice TTR, asociate cu amiloidoza hATTR, cu o prezentare heterogenă a bolii, cu fenotipuri predominant neuropatice, predominant cardiace sau mixte. La nivel mondial, cea mai frecventă variantă cauzatoare de boală V30M, are ca rezultat o mutație de valină la metionină la poziția 30 în molecula TTR. V30M este asociată în principal cu polineuropatia și se găsește mai ales în Portugalia, Suedia, Japonia și Brazilia. În SUA, substituția valinei cu izoleucină la poziția 122 în TTR, V122I, este cea mai răspândită variantă asociată cu TTR, cu o prevalență de aproximativ 4% la vest-africani și afro-americieni. V122I este asociat cu manifestări predominant cardiace, dar poate fi asociată concomitent și cu polineuropatia.

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

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

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

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

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

Întrucât amiloidoza hATTR este o afecțiune severă, impactul este semnificativ asupra calității vieții pacienților. Morbiditatea progresivă cauzată de infiltrarea amiloidului, are consecințe precum dizabilitatea severă, malabsorbția gastro-intestinală, malnutriția și insuficiența cardiacă. În majoritatea cazurilor, decesul apare ca rezultat al insuficienței cardiace sau a infecțiilor.

Natura cronic debilitantă și/sau amenințătoare pentru viață

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

În Uniunea Europeană sunt autorizate următoarele medicamente pentru tratamentul amiloidozei hATTR cu polineuropatie: Onpatro (Patisiran), Tegsedi (Inotersen) și Vyndaquel (Tafamidis).

2. Eficacitate și siguranță clinică - STUDIUL CLINIC HELIOS-A (ALN-TTRSC02-002)

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

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

Evaluarea eficacității s-a bazat pe compararea rezultatelor din brațul de tratament cu vutrisiran al studiului cu cele obținute la un grup extern cu administrare de placebo (brațul cu administrare de placebo al studiului de fază 3

APOLLO) care a inclus o populație similară de pacienți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie. Evaluarea non-inferiorității reducerii TTR serice s-a bazat pe compararea brațului de tratament cu vutrisiran cu brațul de tratament cu patisiran din cadrul studiului.

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

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

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de Scorul de Afectare Neurologică modificat la momentul de evaluare din luna 18, cu o valoare de +7, față de valoarea inițială (mNIS+7). Acest criteriu final este compus din polineuropatie motorie, senzorială și cea aferentă sistemului autonom, incluzând evaluări ale forței motorii și ale reflexelor, testarea senzorială cantitativă, studii de conducere nervoasă și valorile tensiunii arteriale posturale, scorul variind de la 0 la 304 puncte, un scor mai crescut indicând agravarea afectării.

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

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

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

Rezultatele privind eficacitatea clinică din studiul HELIOS-A

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

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

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

^b Grupul extern cu administrare de placebo din studiul controlat randomizat APOLLO

^c Un număr mai scăzut indică afectare mai redusă/simptome mai puține

^d Un număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă

^e IMCm: indicele de masă corporală (IMC; kg/m²) multiplicat cu valoarea albuminei serice (g/l); un număr mai crescut indică un status nutrițional mai bun.

^f Un număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă.

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

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

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

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA868 publicat la data de 15 februarie 2023 **Vutrisiran este recomandat, conform autorizației de punere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină la adulții cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.** Recomandarea este valabilă numai dacă medicamentul este furnizat conform acordului comercial al companiei. O altă recomandare a comisiei se refera la faptul că dacă se recomandă începerea tratamentului, este necesar să se aleagă tratamentul cel mai puțin costisitor, luându-se în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și acordurile comerciale.

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, la data de 14 decembrie 2022 ca urmare a evaluării medicamentului DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie în stadiul 1 sau 2*”. Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat, a considerat că **beneficiul terapeutic** estimat (SMR) al tratamentului cu medicamentul cu DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația de mai sus, este **important**.

Comisia a considerat faptul că medicamentul DC Amvuttra (DCI Vutrisiranum) nu aduce îmbunătățiri în serviciul medical furnizat (ASMR V) față de DC Onpattro (DCI Patisiran), în tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie în stadiul 1 sau 2.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2596 din 11 septembrie 2023 prezintă următoarea concluzie referitoare la indicația terapeutică „*Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2*” : **DC Amvuttra (DCI Vutrisiranum) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHSScotland.**

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare A22-114, emis la data de 12 ianuarie 2023, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele: pentru pacienții cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie stadiul 1 sau 2, există un indiciu al unui **beneficiu suplimentar minor** al vutrisiranului în comparație cu patisiranul. Evaluarea beneficiilor a avut la bază rezultatele studiului HELIOS-A.

COMITETUL FEDERAL COMUN (G-BA) (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul COMITETUL FEDERAL COMUN (G-BA) publicat la data de 06 aprilie 2023 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al vutrisiranului pentru indicația terapeutică: *Adulți cu amiloidoză ereditară mediată de transtiretina (amiloidoză hATTR) cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2*

Data relevantă pentru începerea procedurii de evaluare a beneficiilor a fost prima punere pe piață (germană) a ingredientului activ vutrisiran la 15 octombrie 2022, în conformitate cu Capitolul 5 Secțiunea 8, alineatul 1, numărul 1, teza 2 din Regulamentul de procedură (VerfO) al Comitetul Federal Comun (G-BA). Compania farmaceutică a depus dosarul final la Comitetul Federal Comun (G-BA) în conformitate cu Secțiunea 4, paragraful 3, numărul 1 din Ordonanța privind prestația Evaluarea produselor farmaceutice (AM-NutzenV) împreună cu capitolul 5, secțiunea 8, paragraful 1, numărul 1 VerfO la 13 octombrie 2022.

Comisia Europeană a aprobat Vutrisiranul la data de 15.09.2022 ca produs medicamentos pentru tratamentul bolilor rare (medicament orfane) în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind medicamentele orfane pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină cu polineuropatie.

Pentru evaluarea beneficiul suplimentar al vutrisiranului, compania farmaceutică a prezentat un studiu clinic deschis, randomizat, multicentric, de fază III, (HELIOS-A) la pacienți adulți cu amiloidoză hATTR. În acest studiu, terapia cu Vutrisiran a fost comparată cu terapia cu patisiran.

Pentru criteriile finale de mortalitate și morbiditate nu s-a detectat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între brațele studiului. Nu au fost disponibile date utilizabile pentru cele din categoria calității vieții legate de sănătate. Pentru categoria reacțiilor adverse, pentru efectele „EAS”, „EI severe” și în detaliu „specific AE”, există diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament și avantajul vutrisiranului.

În evaluarea generală, se identifică un indiciu pentru un **beneficiu suplimentar minor** al Vutrisiranui.

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

GENESIS Biopharma România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Amvuttra (DCI VUTRISIRANUM), pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și în 13 țări din Uniunea Europeană (respectiv *Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia*).

5. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de

prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

- Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, **DCI Patisiranum** este încadrat în 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 – Programul Național de Boli Rare și Sepsis Sever**, P6.5.3 Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu amiloidoză cu transtiretină la nr. 2. și este adnotat cu “**” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

- Conform RCP, **Amyvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2.**

Conform Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

• Protocolul terapeutic aferent DCI Patisiranum (**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM**) prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prevede:

“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 coroid 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 vârsta 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 $\geq 2\%$ dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dursalgie, greața, 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	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	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	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte frecvente
	Extravazare	Mai puțin frecvent

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”.

Luând în considerare elementele prezentate mai sus, terapia cu Onpattro rambursată pentru indicația menționată în protocolul anterior poate fi validată ca și comparator.

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT cu TVA/UT (lei)	Cost anual (RON)	Impact bugetar Amvuttra 25 mg vs. Onpattro 2 mg/ml
Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	Cutie cu o seringă preumplută pentru o singură utilizare x 0,5ml	360.174,92	360.174,92	1.440.699,64	- 29,28%
Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie cu 1 flac. din sticla cu 5 ml conc.	39.946,20	39.946,20	2.037.256,20	

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024, publicat în Monitorul Oficial nr. 1284 bis/19.12.2024; UT-unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

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

Doză: 1 flacon, la interval de 3 luni, rezultă utilizarea a 4 flacoane anual.

Cost anual tratament cu Amvuttra: 360.174,92 PAM/UT x 4 flacoane = 1.440.699,68 lei

Calculul costului terapiei cu DC Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP: doza recomandată este de 300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni.

Costul tratamentului 1 an pentru un pacient cu greutate între 70 și 85.1 kg:

Doza: 70 sau 85.1 kg x 300 mcg/kg = 21000-25530 mcg, rezultă utilizarea a 3 flacoane Onpattro 5 ml conc.

Cost anual tratament cu Onpattro: 39946.20 PAM/UT x 3 fiole x 17 administrări = **2.037.256,20 lei.**

Analizând costurile anuale rezultă faptul că tratamentul cu DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI VUTRISIRANUM) este cu **29.28% mai ieftin** față de costul tratamentului cu DC Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI PATISIRANUM).

6. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

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 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. 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. 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) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. 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	100

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Vutrisiranum și DC Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune 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, Secțiunea C2, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.

8. RECOMANDĂRI

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

Referințe bibliografice :

1. RCP Amvuttra (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/anx_156772_ro.pdf)
2. EMA Orphan designation (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2026-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-double-stranded-sirna-oligonucleotide_en.pdf)
3. EMA Orphan Maintenance Assessment Report (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/amvuttra-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf)
4. Decizie de punere în aplicare a comisiei din 15.9.2022 de acordare a autorizației de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului pentru "Amvuttra - vutrisiran", medicament orfan de uz uman C(2022)6748 (final)
5. Ghid de evaluare NICE TA860 din 15 februarie 2023: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/resources/vutrisiran-for-treating-hereditary-transthyretinrelated-amyloidosis-pdf-82613619404485>
6. Raport HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/amvuttra_141222_summary_ct20058.pdf
7. Avizul SMC 2596 din 11 septembrie 2023: <https://scottishmedicines.org.uk/media/7824/vutrisiran-amvuttra-abb-final-aug-2for-website-amended-2508.pdf>
8. Raport evaluare 2023 IQWiG A22-114, din 12 ianuarie 2023: <https://www.iqwiq.de/suche/#searchQuery=query=A22-114>
9. Raport COMITETUL FEDERAL COMUN (COMITETUL FEDERAL COMUN (COMITETUL FEDERAL COMUN (G-BA))): [https://www.ComitetulFederalComun\(COMITETUL_FEDERAL_COMUN\(COMITETUL_FEDERAL_COMUN\(G-BA\)\)\).de/downloads/40-1465-9413/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_TrG_EN.pdf](https://www.ComitetulFederalComun(COMITETUL_FEDERAL_COMUN(COMITETUL_FEDERAL_COMUN(G-BA))).de/downloads/40-1465-9413/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_TrG_EN.pdf) [https://www.ComitetulFederalComun\(COMITETUL_FEDERAL_COMUN\(COMITETUL_FEDERAL_COMUN\(G-BA\)\)\).de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf](https://www.ComitetulFederalComun(COMITETUL_FEDERAL_COMUN(COMITETUL_FEDERAL_COMUN(G-BA))).de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf)
10. EPAR Amvuttra (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf)
11. Studiul Clinic HELIOS-A (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03759379>)
12. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 15.04.2025

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