



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PATISIRANUM

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL AMILOIDOZEI EREDITARE MEDIATĂ DE TRANSTIRETINĂ
(AMILOIDOZĂ hATTR) LA PACIENȚII ADULȚI CU POLINEUROPATIE DE STADIU 1 SAU
STADIU 2.**

Data depunerii dosarului

29.01.2020

Număr dosar

1460

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PATISIRANUM

1.2. DC: ONPATTRO 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: N07XX12

1.4. Data eliberării APP: 27.08.2018

1.5. Deținătorul APP: Alnylam Netherlands B.V -Olanda reprezentată de GENESIS BIOPHARMA ROMÂNIA SRL

1.6. Tip DCI: orfan

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

| Forma farmaceutică | Concentrat pentru soluție perfuzabilă |
|------------------------------|---|
| Concentrația | 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 |
| Calea de administrare | Perfuzie intravenoasă |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 1 flacon din sticlă cu 5 ml conc |

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 1 iulie 2020

| | |
|--|---------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 44.093,34 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 44.093,34 lei |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Onpattro

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului conform RCP |
|---|---|--|
| Onpattro este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2. | <ul style="list-style-type: none">• 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 <i>Premedicație necesară</i>• Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea Onpattro pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei. Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în | <ul style="list-style-type: none">▪ Nu este precizată durata medie a tratamentului.▪ Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei. |

ziua de administrare a perfuziei cu

Onpattro, 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).

- Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.
- Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina $\leq 1 \times$ LSN și AST $> 1 \times$ LSN, sau bilirubina $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice valoare a AST). Onpattro nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și nu trebuie utilizat la acești pacienți decât dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.
- Transplant hepatic: Onpattro nu a fost studiat la pacienți cu transplant hepatic în antecedente; cu toate acestea, nu se consideră necesară ajustarea dozei.
- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] ≥ 30 până la < 90 ml/minut/1,73 m²). Onpattro nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și nu trebuie utilizat la acești pacienți decât dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Onpattro la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI AMILOIDOZA

Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR) este o boală sistemică rară care apare la adulți, fie din cauze ereditare (mutație genetică)-amiloidoza familială, fie dobândite(îmbatrânirea)-amiloidoza senilă. Formele ereditare sunt de obicei clasificate în două sindroame: amiloidoza hATTR asociată cu polineuropatie, cunoscută și sub denumirea de polineuropatie amiloidă familială (FAP) și amiloidoza hATTR asociată cu cardiomiopatie, cunoscută și sub numele de cardiomiopatie amiloidă familială (FAC).

Patogeneza acestei afecțiuni 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, sintetizată de către ficat și reprezintă proteina precursoră în amiloidoza senilă sistemică și amiloidoza TTR familială.

Mutațiile proteinei TTR duc la destabilizarea formei tetramerice și disocierea în dimeri și monomeri; amplasarea greșită a monomerilor modificați de la structura α -helicală la structura β -pliată duce la depunerea de oligomeri și fibrile amiloide în țesuturi. Monomerii pliați suferă o denaturare parțială producând intermediari monomerici amiloidogeni pliați alternativ. Acești intermediari se asamblează apoi într-o manieră anormală în oligomeri solubili, profilamente, filamente și fibrile de amiloid.

Locul depunerii amiloidului și mutația specifică TTR determină manifestările clinice ale bolii, care include neuropatie senzorială și motorie, neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Există peste 100 de mutații genetice TTR raportate, rezultând o multitudine de forme de amiloidoza hATTR cu polineuropatie sau amiloidoza hATTR cu fenotipuri de cardiomiopatie.

Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă, cunoscută de asemenea și ca polineuropatia amiloidă familială TTR (TTR-FAP).

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. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții, cu o mare variabilitate între diferite populații. Amiloidoza hATTR cu polineuropatie debutează în mod caracteristic cu neuropatie senzorială implicând membrele inferioare și superioare și apoi progresează spre neuropatie motorie debilitantă, caracterizată prin slăbiciune la nivelul membrelor inferioare și incapacitate de mers, neuropatie autonomă care determină patologie gastrointestinală severă, hipotensiune ortostatică și disfuncție a vezicii urinare cu infecții recurente ale tractului urinar.

Afectarea cardiacă este frecventă în amiloidoza hATTR în stadiu tardiv la pacienții cu polineuropatie din cauza infiltrării amiloidului la nivelul nodului sinusal și a sistemului de conducere atrioventricular și infiltrării miocardului. Afectarea sistemului de conducere poate duce la moarte subită din cauza blocurilor AV sau tahiaritmiilor, iar infiltrarea miocardului poate duce la disfuncții diastolice și insuficiență cardiacă.

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.

Deoarece multe dintre manifestările sistemice ale bolii sunt cauzate de TTR circulant derivat din ficat, două opțiuni terapeutice care vizează reducerea cantității de proteine amiloidogene circulante sunt utilizate în prezent pentru tratarea pacienților cu amiloidoză hATTR:

- (1) transplant de ficat ortotopic (OLT), care elimină TTR-ul mutant din circulație, dar nu afectează producția hepatică de WT TTR de către ficatul transplantat;



(2) stabilizatori de tetramer TTR (de exemplu tafamidis), care se leagă nespecific de cele două situsuri de legare a tiroxinei din forma nativă tetramerică a transtiretinei, prevenind disocierea în monomer.

Vyndaquel (tafamidis) este indicat pentru „tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienți adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice”; utilizarea acestuia este, prin urmare, limitată la pacienții cu stadiu precoce cu boală ușoară.

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

La data de 06 aprilie 2017, Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Patisiranum utilizat ca terapie pentru amiloidoza ereditară mediată de transtiretină (EU/3/11/857).

La momentul deciziei, s-a estimat că amiloidoza ereditară mediată de transtiretină afecta mai puțin de 0.2 din 10,000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene (EU 27) împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 515,700,000 de locuitori (Eurostat 2017), reprezentând mai puțin de 10,000 pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10,000 locuitori, unul din criteriile necesare pentru acordarea statutului de medicament orfan.

Terapiile utilizate pentru pacienții cu această patologie erau reprezentate de: Vyndaquel (tafamidis), autorizat pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice cauzată de amiloidoza cu transtiretină la pacienții cu polineuropatie simptomatică stadiul 1, și transplantul hepatic.

Dovezile depuse de către sponsor privind beneficiul terapeutic obținut în urma administrării de patisiranum pacienților cu amiloidoza hATTR, au fost considerate relevante de către experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului. Acestea au provenit din studiile clinice inițiale la care au participat pacienți diagnosticați cu această afecțiune, care au arătat că medicamentul poate stabiliza simptomele cardiace ale afecțiunii.

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. Patisiranul 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), patisiranul provoacă degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.

Evaluarea eficacității și siguranței clinice a terapiei cu patisiranum pentru amiloidoza hATTR, la data depunerii dosarului pentru obținerea statutului de medicament orfan, nu era finalizată, studiile clinice fiind în desfășurare.



La data analizării dosarului de către COMP, patisiranum nu primise autorizație în niciun stat membru al Uniunii Europene pentru tratamentul amiloidozei hATTR.

La data de 15 aprilie 2011, Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Patisiranum utilizat ca terapie pentru polineuropatia amiloidă familială (FAP). În urma evaluării efectuate de COMP, s-a stabilit că patisiranum întrunește criteriile de desemnare menționate la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, respectiv:

- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, sau cronic debilitante, care afectează nu mai mult de 5 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană. S-a estimat că polineuropatia amiloidă familială afectează mai puțin de 0.1 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii;

sau

- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, debilitante sau grave și cronice, identificate la pacienții din Uniunea Europeană, însă a cărui comercializare pe teritoriul Uniunii Europene nu ar genera avantaje economice pentru companie, care să justifice investițiile efectuate, dacă nu sunt acordate anumite facilități care să stimuleze dezvoltarea medicamentului orfan. COMP a considerat că afecțiunea este cronic debilitantă datorită neuropatiei progresive care induce slăbiciune musculară și în etapele avansate mobilitate deficitară, probleme gastro-intestinale, hipotensiune ortostatică și disfuncția vezicii urinare. Afecțiunea este fatală, cu o speranță de viață de 9-13 ani de la debutul simptomelor. Evenimentele amenințătoare de viață sunt legate în principal de depunerea amiloidului în țesutul cardiac, inducând infarct miocardic și aritmii fatale;

și

- ❖ nu există o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament pentru afecțiunea în cauză care să fi fost autorizată în Uniunea Europeană sau, în cazul în care există o astfel de metodă, medicamentul prezintă un beneficiu semnificativ pentru pacienții diagnosticați cu această afecțiune. COMP a considerat că în prezent nu există un tratament satisfăcător autorizat în Uniunea Europeană pentru pacienții cu această afecțiune.

În anul 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului. Conform raportului publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EU/3/11/857) concluziile COMP au fost:



- COMP a considerat că intenția de a trata amiloidoza hATTR cu medicamentul patisiranum, un acid ribonucleic sintetic cu catenă dublă (siRNA), care țintește în mod specific o secvență conservată genetic din regiunea 3' fără translații a tuturor ARNm ai TTR, poate fi considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare care arată o reducere susținută a nivelului seric al transtiretinei la peste 24 de luni de tratament și stabilizarea parametrilor neurologici și cardiaci;
- afecțiunea poate pune viața în pericol și este debilitantă cronic datorită dezvoltării neuropatiei și cardiomiopatiei. Speranța de viață este de 3-15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația transtiretinei;
- s-a estimat că boala afectează mai puțin de 0.2 la 10,000 de persoane în Uniunea Europeană, la data depunerii cererii;
- deși metodele satisfăcătoare de tratament a afecțiunii au fost autorizate în Uniunea Europeană, sponsorul a oferit o justificare suficientă pentru a presupune că medicamentul patisiranum va aduce un beneficiu semnificativ pentru cei afectați de această boală. Sponsorul a furnizat date clinice preliminare care arată un efect al medicamentului propus asupra manifestărilor cardiace din cadrul afecțiunii, care nu sunt vizate de tratamentele autorizate în prezent. Comitetul a considerat că acest lucru constituie un avantaj relevant clinic pentru pacienții cu această patologie.

În urma reevaluării, COMP a acordat, la data de 06 aprilie 2017, statutul de medicament orfan pentru Patisiranum utilizat ca terapie pentru amiloidoza ereditară mediată de transtiretină (EU/3/11/857).

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Onpattro a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 20 martie 2019.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Onpattro este **important** în indicația evaluată.
- Onpattro a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional moderat (ASMR III) pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză ereditară mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.



5.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Onpattro a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 14 august 2019.

În raportul NICE HST 10 medicamentul Patisiranum este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.

4.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Onpattro a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (SMC 2157) a fost publicat în data de 10 iunie 2019.

Medicamentul cu DCI Patisiranum este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.

4.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

În conformitate cu prevederile §35a(paragraful 1, alin. 11) din Codul Social (SGB) vol. V existența beneficiului terapeutic adițional pentru medicamentele orfane este considerat demonstrat prin faptul că au fost aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului. Medicamentul Patisiranum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea verificării numărului de pacienți și costurilor tratamentului, urmând ca rezoluția privind nivelul beneficiului terapeutic adițional să fie evaluat de G-BA și comunicat după procesul de consultare. Raportul G18-14 a fost publicat în data de 18 decembrie 2018.

4.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Onpattro a fost evaluat tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 22 martie 2019.

Medicamentul Patisiranum pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2 a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional considerabil, a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 22 martie 2019 în Germania.



5 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Patisiranum, este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania, Suedia si Ungaria.

6. PUNCTAJ OBȚINUT

| Criteriu de evaluare | Nr. puncte |
|---|------------|
| Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune | 55 |
| Statutul de compensare al DCI Patisiranum în statele membre ale UE – 14 state | 25 |
| TOTAL PUNCTAJ | 80 |

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Patisiranum** pentru indicația: " *tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2*" , întrunește punctajul de **admitere 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.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Patisiranum pentru indicația: " *tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2*" .

Raport finalizat în data de 31.07.2020

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