

## Liečivo vutrisíran (Amvuttra) na liečbu dospelých pacientov s dedičnou formou transtretínovej amyloidózy s polyneuropatiou 1. a 2. stupňa projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 32773; ATC skupina: N07XX18; ŠÚKL kód: 2040E).

**Zadávatel:** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 08.07.2024\*

**Autori:** RNDr. Jana Blahová, PhD., Ing. Milan Piroš, PhD.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo vutrisíran (Amvuttra) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 29.02.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.03.2024), t.j. termín 08.07.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Amvuttra aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Amvuttra je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Amvuttra zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.07.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/32773>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Amvuttra. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

## Problematika

Transtyretínová amyloidóza je multisystémové ochorenie (zasahuje viac systémov v organizme, napr. nervový, tráviaci a cievny systém). Ochorenie spôsobuje ukladanie zhlukov bielkoviny - transtyretín (resp. jej úlomkov) do rôznych orgánov a tkanív. Dedičná (hereditárna) transtyretínová amyloidóza (hATTR) je geneticky podmienené ochorenie s mediánom prežívania od diagnózy 5-15 rokov.

Ochorenie hATTR s polyneuropatiou postihuje periférne nervy (nervy mimo mozgu a miechy) a spôsobuje ich poškodenie a poruchu funkcie. Ochorenie nastupuje v dospelosti, pričom v prvotných štádiách sa prejavuje trpnutím a bolesťami končatín, neskôr sa pridružujú poruchy vnímania dotyku, tlaku, až poruchy polohocitu, pohybecitu a iné. V niektorých prípadoch je prvotným príznakom porucha gastrointestinálnej motility (hnačky, zápcha, vracanie) a pocity „včasnej nasýtenosti“. Problémy s pohybom sa časom zhoršujú a pacienti postupne prechádzajú od chôdze bez väčších problémov, cez chôdzu s jednou a neskôr dvomi francúzskymi barlami alebo palicami až k imobilite, kedy je pacient pripútaný na lôžko. K úmrtiu dochádza vplyvom extrémne ťažkej polyneuropatie alebo kardiomyopatie (porucha funkcie srdca), ďalších komplikácií a orgánových zlyhaní.

Aktuálne sa ochorenie považuje za liečiteľné, avšak je dôležité ho diagnostikovať v prvotných štádiách. Progresia do terminálneho štádia je spojená s vysokým množstvom uložených bielkovinových zhlukov v orgánoch a tkanivách. Existujúca liečba sa preto zameriava na zamedzenie formovania zhlukov alebo zníženie produkcie transtyretínu, a tým na zvýšenie kvality života a spomalenie progresie ochorenia.

Držiteľ registrácie požiadal 29.02.2024 o úhradu lieku Amvuttra (liečivo vutrisíran) pre balenie 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, sol inj, subkutánne použitie na liečbu dedičnej formy transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov s polyneuropatiou s ďalšími podmienkami, vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Amvuttra v predmetnej indikácii v 07/2022.

## Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva vutrisíran (liek Amvuttra) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pacientov s dedičnou formou transtyretínovej amyloidózy s polyneuropatiou na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo vutrisíran (liek Amvuttra) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva vutrisíran (liek Amvuttra)?

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amyloidóza</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: E85, G99</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dedičná forma transtyreínovej amyloidózy (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hradená liečba je indikovaná na liečbu dedičnej formy transtyreínovej amyloidózy (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa. Hradená liečba sa môže indikovať v Univerzitetnej nemocnici Bratislava – Ružinov. Hradená liečba sa môže aplikovať na neurologických pracoviskách.</li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnou poisťovňou.</li> <li>Preskripčné obmedzenie: NEU</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Amyloid Neuropathies, Familial</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Vutrisíran</b> je dvojitá nukleová malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA), ktorá sa špecificky zameriava na messengerovú RNA (mRNA), ktorá je potrebná pre vznik TTR proteínu. Vutrisíran sa na ňu naviaže a spôsobuje jej degradáciu v pečeni, čo má viesť k zníženiu sérových hladín proteínu TTR.</p> <p>Odporúčaná dávka Amvuttry je 25 mg podávaných subkutánnou injekciou jedenkrát za 3 mesiace.</p> <p>MeSH: vutrisiran</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Patisíran</b> je siRNA, ktorá sa viaže na reťazec mRNA, potrebnej pre vznik TTR proteínu. Po naviazaní na mRNA spôsobuje jej degradáciu, čím má viesť k zníženiu sérových hladín proteínu TTR. Odporúčaná dávka je 300 µg/kg telesnej hmotnosti podávaných intravenóznou infúziou každé 3 týždne. U pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg je maximálna odporúčaná dávka 30 mg.</p> <p><b>BSC</b> (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. best supportive care) je symptomatická liečba pacienta zameraná na klinické symptómy a komorbidity.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov hATTR s polyneuropatiou na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: patisiran</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>mNIS+7</b> (modifikované skóre neuropatického poškodenia +7, z angl. modified Neuropathy Impairment Score)</li> <li><b>PND skóre</b> (skóre polyneuropatie, z angl. polyneuropathy disability )</li> </ul>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby žliaz s vnútorným vylučovaním, výživy a premeny látok \(E00-E90\); Choroby nervového systému \(G00-G99\)](#).

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadsy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná pomocou dotazníka EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníkov špecifických pre ochorenie</li> <li>• <b>Norfolk QoL-DN</b><sup>5</sup> (z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy)</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu<sup>6</sup></p>

<sup>4</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

<sup>5</sup> [Norfolk QoL-DN](#) je dotazník kvality života pre pacientov s diabetickou neuropatiou. Skladá sa z 2 častí a hodnotí symptómy a denné aktivity pacientov. V prvej časti pacient hodnotí prítomnosť/nepítomnosť príznakov a v druhej časti hodnotí aspekty denného života na stupnici od 0-4.

<sup>6</sup> Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Relevantné zahraničné a národné klinické postupy.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL<sup>7</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>8</sup>, IQWiG<sup>9</sup>, CADTH<sup>10</sup>, HAS<sup>11</sup>, ZIN<sup>12</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

<sup>7</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>8</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>9</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>10</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>11</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>12</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

**Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:****Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

**Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

**Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.