

Liečivo vutrisiran (Amvuttra) na liečbu dospelých pacientov s dedičnou formou transtyretnovej amyloidózy s polyneuropatiou 1. a 2. stupňa

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

32773

ATC skupina:

N07XX18

ŠÚKL kód:

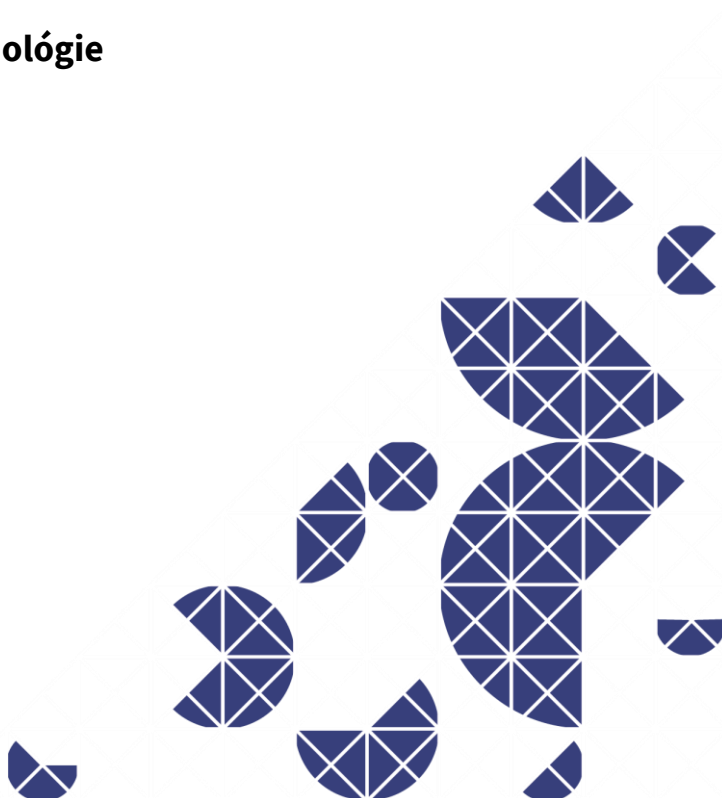
2040E

Publikované dňa:

02.08.2024

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 67

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.4. Opis intervencie (B0001)	21
3.5. Registrácia technológie (A0020)	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	21
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	22
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	22
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	24
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	25
4.3. Výsledky účinnosti	29
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	34
4.5. Výsledky bezpečnosti	35
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	37
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	42
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	42
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	51
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	53
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	54
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	54
6.2. Základný scenár predložený DR	54
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	55
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	57
7.1. Etická analýza	57
7.2. Organizačné aspekty	58
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	58
7.4. Právne aspekty	59
8. Zdroje	61
9. Apendix	63
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	63
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	63
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	65
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	66

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Popis a vzťah medzi PND skóre a FAP štádiom.....	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA.....	27
Tabuľka 5: Základná charakteristika pacientov v štúdiách HELIOS-A a APOLLO.....	29
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie HELIOS-A v ukazovateli morbidita v mITT – zmena v mNIS+7 medzi ramenami VUTRI a PATI, post-hoc analýza	30
Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli morbidita v mITT – zmena v mNIS+7 medzi ramenami VUTRI a PLA	30
Tabuľka 8: Výsledky NMA v ukazovateli morbidita – Zmena v mNIS+7	31
Tabuľka 9: Výsledky NMA – Rozdiel mNIS+7	31
Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli morbidita v mITT – PND skóre.....	32
Tabuľka 11: Výsledky NMA v ukazovateli morbidita – PND skóre	32
Tabuľka 12: Výsledky NMA – RR pre PND skóre	33
Tabuľka 13: Výsledky klinickej štúdie HELIOS-A v ukazovateli morbidita v mITT – dotazník Norfolk QOL-DN medzi ramenami VUTRI a PATI, post-hoc analýza.....	33
Tabuľka 14: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli kvalita života v mITT – dotazník Norfolk QOL-DN medzi ramenami VUTRI a PLA	33
Tabuľka 15 Výsledky NMA v ukazovateli kvalita života – Norfolk QOL-DN	34
Tabuľka 16: Výsledky NMA – Rozdiel v ukazovateli kvalita života - Norfolk QOL-DN	34
Tabuľka 17: Výsledky bezpečnosti v štúdiu HELIOS-A a externého ramena zo štúdie APOLLO, reportované AE, ktoré sa vyskytli u viac než 10 % pacientov.....	36
Tabuľka 18: Výsledky bezpečnosti RTE fázy štúdie HELIOS-A.....	36
Tabuľka 19: Hlavné rozdiely v populácii medzi pacientmi štúdií HELIOS-A a APOLLO	38
Tabuľka 20: Relatívne riziká úmrtnosti pri jednotlivých PND skóre.....	45
Tabuľka 21: Podiel pacientov podľa zmeny skóre PND pre VUTRI, PATI a BSC	46
Tabuľka 22: Prehľad kvality života podľa stavu vo FEM	47
Tabuľka 23: Ročné náklady na lieky podľa DR.....	50
Tabuľka 24: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO	52
Tabuľka 25: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	53
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	55
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	55
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	56
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	56

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn štúdie HELIOS-A	26
Obrázok 2: Porovnávací sieť liečebných postupov z NMA.....	27
Obrázok 3: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli morbidita v mITT – zmena v mNIS+7.....	31
Obrázok 4: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli kvalita života v mITT – dotazník Norfolk QOL-DN	34
Obrázok 5: Štruktúra farmako-ekonomického modelu	43
Obrázok 6: Krivka prežívania v ramenách VUTRI a PATI.....	45
Obrázok 7: Voliteľné rozdelenia pre ToT - rameno VUTRI	48
Obrázok 8: Voliteľné rozdelenia pre ToT - rameno PATI	49

Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
AIC	Akaikeho informačné kritérium
AOTMiT	Agency for Health Technology Assessment and Tariff System
ATTR	transtyretínová amyloidóza
BIC	Bayesiánske informačné kritérium
BSC	najlepšia podporná starostlivosť, z angl. best supportive care
CI	interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval
CMA	analýza minimalizácie nákladov, z angl. cost-minimization analysis
CrI	interval kredibility, z angl. credible interval
CUA	analýza užitočnosti nákladov, z angl. cost-utility analysis
Doxy- TUDCA	Doxycyklín/kyselina tauroursodeoxycholová
DR	držiteľ registrácie
DRG	z angl. diagnosis-related group
EAG-NICE	Externá skupina hodnotiteľov v NICE v Anglicku, z angl. External Assessment Group – The National Institute for Health and Care Excellence
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European medicines agency
EoL	terminálne štádium, z angl. end of life
EQ-5D	z angl. EuroQol Five Dimensions Questionnaire
EQ-5D-3L	z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level
EQ-5D-5L	z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
ERC	európska referenčná cena
EÚ	Európska únia
FAP štádium	štádium hATTR-PN, z angl. familial amyloid polyneuropathy
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
HAS	La Haute Autorité de Santé
hATTR	dedičná forma transtyretínovej amyloidózy
hATTR-PN	dedičná forma transtyretínovej amyloidózy s polyneuropatiou
HR	Pomer rizika, z angl. hazard ratio
HRQoL	kvalita života, z angl. Health-related quality of life
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. health technology assessment
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. incremental cost-utility ratio
IO	indikačné obmedzenie
KM	Kaplan-Meierové
KPS	Karnofského skóre, z angl. Karnofsky Performance Scale
LSMD	metóda najmenších štvorcov, z angl. least squares mean difference
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. medical subject headings
mITT	modifikovaná populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. modified intention-to-treat
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MMRM	model zmiešaných účinkov pre opakované merania, z angl. mixed-effects model for repeated measures
mNIS+7 skóre	modifikované skóre neuropatického poškodenia +7, z angl. modified Neuropathy Impairment Score +7
mRNA	messengerová RNA
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	neuroológ

NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIS	skóre neuropatického poškodenia, z angl. Neuropathy Impairment Score
NMA	sieťová metaanalýza, z angl. network meta-analysis
Norfolk QoL-DN	z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NRI	z angl. non-responder imputation
NYHA	Newyorskej asociácie srdca, z angl. New York Heart Association
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PATI	patisiran
PICO	populácia-intervencia-komparátor-ukazovateľ, z angl. Population-Intervention-Comparator-Outcome
PLA	placebo
PND	polyneuropatia, z angl. polyneuropathy disability
PND skóre	skóre polyneuropatie
Q3M	subkutánna dávka každé 3 mesiace
Q5M	subkutánna dávka každých 6 mesiacov
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. quality-adjusted life year
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia
RDI	relatívna intenzita dávky, z angl. relative dose intensity
RR	pomer rizík, z angl. risk ratio
RTE	z angl. randomized treatment extension
SD	z angl. standard deviation
SE	z angl. standard error
siRNA	malá interferujúca ribonukleová kyselina
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ToT	čas na liečbe, z angl. time on treatment
TRAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. treatment-related adverse events)
TTR	transtyretín
TUDCA	kyselina tauroursodeoxycholová
VUTRI	vutrisiran
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Amvuttra v indikácii liečba dospelých pacientov s dedičnou formou transtyreťínovej amyloidózy s polyneuropatiou 1. a 2. stupňa, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne [] € za balenie, čo zodpovedá [] % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 97 753 € a zľavu [] % oproti požadovanej výške úhrady. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec []%), ktorá zníži túto neistotu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Dedičná transtyreťínová amyloidóza s polyneuropatiou je multisystémové ochorenie, ktoré sa prejavuje senzorickými poruchami a zhoršenou schopnosťou chôdze, po progresii ochorenia môže byť pacient pripútaný na lôžko. Je to ojedinelé ochorenie, ktoré negatívne vplyva na psychický stav pacientov. Stabilizácia ochorenia a zastavenie progresie by mohli viesť k návratu do bežného života s malými obmedzeniami. Štandardne hradená liečba nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **VUTRI** = vutrisiran
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** = štandardná starostlivosť zameraná na klinické symptómy a komorbidity
 - **PATI** = patisiran

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba VUTRI nepreukázala prínos voči PATI v priamom porovnaní z post hoc analýzy štúdie HELIOS-A ani v nepriamom porovnaní prostredníctvom dodanej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA). Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť VUTRI a PATI na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú.**

Liečba VUTRI viedla k štatisticky významným a klinicky relevantným prínosom voči placebo (PLA) v ukazovateľoch morbidita aj kvality života v nepriamom porovnaní štúdie HELIOS-A s PLA ramenom štúdie APOLLO aj v dodanej NMA. Porovnanie účinnosti VUTRI voči PLA považujeme v tejto línii liečby za akceptovateľnú náhradu porovnania voči BSC, nakoľko pacienti v oboch štúdiách mali povolené užívať paliatívnu a podpornú liečbu.

- V štúdií HELIOS-A, nepriamom porovnaní s externým ramenom s PLA zo štúdie APOLLO a v NMA bolo zistené:
 - Mortalita sa sledovala len v rámci hodnotenia bezpečnosti. V NMA nebol porovnávaný vplyv intervencií na mortalitu.
 - **Liečba VUTRI viedla k štatisticky významnej zmene v mNIS+7 skóre** (modifikované skóre neuropatického postihnutia +7) **v 18. mesiaci v nepriamom porovnaní s PLA** (v ramene s VUTRI pokles o -0,46 bodu, v ramene s PLA nárast o 28,09 bodu, rozdiel -28,55 bodu (95% interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval, CI: -34 až -23,10; $p < 0,0001$) aj v NMA (medián rozdielu VUTRI vs. PLA []). Nebola preukázaná štatisticky významná zmena v mNIS+7 skóre medzi ramenami VUTRI a PATI v rámci post-hoc analýz štúdie HELIOS-A (v ramene s VUTRI nárast o 0,06 bodu, v ramene s PATI nárast o 1,53 bodu, s rozdielom -1,46 bodu; 95 % CI: -7,36 až 4,43, p neuvedené) ani NMA (medián rozdielu []). Skóre mNIS+7 je nástroj na hodnotenie neurologického poškodenia, pričom vyššie skóre poukazuje na väčšie neurologické poškodenie.

- **Liečba VUTRI viedla k [REDACTED] PND skóre** (klasifikácia ochorenia na základe skóre polyneuropatie) **v ramene s VUTRI v štúdiu HELIOS-A aj v nepriamom porovnaní voči PLA.** Zlepšenie PND skóre bolo zaznamenané u [REDACTED] pacientov v ramene s VUTRI, [REDACTED] pacientov v ramene s PATI a [REDACTED] pacientov v ramene s PLA: ustálenie u [REDACTED] pacientov v ramene s VUTRI, [REDACTED] pacientov v ramene s PATI a [REDACTED] pacientov v ramene s PLA. Na základe výsledkov NMA došlo k [REDACTED] PND skóre v porovnaní VUTRI vs. PLA s hodnotou pomeru rizík (z angl. risk ratio, RR) [REDACTED]. Rameno s VUTRI dosahovalo [REDACTED] výsledky v porovnaní s PATI s hodnotou RR [REDACTED].
 - **Liečba VUTRI viedla k štatisticky významnej zmene kvality života meranej cez Norfolk QOL-DN** (z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) **dotazník v 18. mesiaci v nepriamom porovnaní s PLA** (v ramene s VUTRI pokles o -1,2 bodu, v ramene s PLA nárast o 19,8 bodu, rozdiel -21,0 bodu; 95% CI: -27,1 až -14,9; p < 0,0001) aj v NMA (medián rozdielu VUTRI vs. PLA [REDACTED]). Nebola preukázaná štatisticky významná zmena v Norfolk QOL-DN skóre medzi ramenami VUTRI a PATI v rámci post-hoc analýz štúdie HELIOS-A (v ramene s VUTRI pokles o -2,5 bodu, v ramene s PATI pokles o -0,8 bodu, rozdiel -1,6 bodu; 95 % CI: -8,6 až 5,4, p neuvedené) [REDACTED] NMA (medián rozdielu [REDACTED]). Vyššie skóre v dotazníku poukazuje na horšiu kvalitu života.
 - **Celková bezpečnosť a tolerovateľnosť liečby VUTRI voči PATI a PLA bola dobrá.** Liečivo VUTRI je v porovnaní s PATI spojené s nižšími rizikami ujmy na zdraví spojenými s administráciou liečiva.
- **Neistota** vyplýva z otvoreného dizajnu štúdie HELIOS-A, z nepriameho porovnania voči externému ramenu PLA zo štúdie APOLLO, zo spôsobu narábania s chýbajúcimi údajmi, z rozdielov medzi populáciami v štúdiách HELIOS-A a APOLLO a v absencii lokálnych údajov o pacientoch. Akceptujeme porovnanie VUTRI s PLA ako náhradu za porovnanie s BSC, nakoľko v štúdiách HELIOS-A a APOLLO bola všetkým pacientom povolená podporná a paliatívna liečba.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **VUTRI pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] €/balenie**, čo predstavuje zľavu vo výške [REDACTED] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární 97 752,85 €/balenie, **nesplní legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol VUTRI:
 - voči BSC ICUR vo výške [REDACTED] €/QALY pri prahovej hodnote 199 758,60 €/QALY,
 - voči PATI ICUR vo výške [REDACTED] €/QALY pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.
 V predloženom základnom scenári DR nie je VUTRI nákladovo efektívny v porovnaní s BSC. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada [REDACTED] €/balenie, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 97 752,85 €/balenie a zľavu [REDACTED] % oproti požadovanej výške úhrady. Zároveň sme v predloženom základnom scenári identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje VUTRI:**
 - voči BSC ICUR vo výške **720 685 €/QALY** pri prahovej hodnote 199 758,60 €/QALY,
 - voči PATI ICUR vo výške **920 €/QALY** pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.
 Aby bol liek Amvuttra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo znamená zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 97 752,85 € a zľavu [REDACTED] % oproti požadovanej výške úhrady.
- Zároveň na základe dostupnosti aktuálnejších dát MZ SR a NCZI podávame informatívny scenár, kde je použitá neverejná úhrada PATI vo výške [REDACTED] €/balenie, vyzbieraná pomocou L (MZ SR) 2-04 formulára. Pri spomínanej úhrade je v NIHO nastavení ICUR VUTRI voči PATI vo výške [REDACTED] €/QALY pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.

- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený **s vysokou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavnými zdrojmi neistoty sú odvodenie disutility vplyvom administrácie liečiv, vstupný veku pacientov, krátke trvanie štúdie.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Amvuttra v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Neistota spojená s odhadom dopadu na rozpočet je nízka.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.02.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.02.2024
Zverejnenie projektového protokolu	24.04.2024
Prerušenie konania č. 1	04.05.2024 - 30.05.2024 (03.05.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 30.05.2024)
Vydanie odporúčania	02.08.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	128 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva vutrisiran v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientov s dedičnou formou transtyretínovej amyloidózy s polyneuropatiou 1. a 2. stupňa v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní vutrisiran zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva vutrisiran?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyloidóza • MKCH-10¹: E85, G99 • MeSH²: Amyloid Neuropathies, Familial <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dedičná forma transtyretínovej amyloidózy (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba je indikovaná na liečbu dedičnej formy transtyretínovej 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. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnou poisťovňou. • Preskripčné obmedzenie: NEU
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Vutrisiran je dvojláková malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA), ktorá sa špecificky zameriava na messengerovú RNA (mRNA), ktorá je potrebná pre vznik TTR proteínu. Vutrisiran sa na ňu naviaže a spôsobuje jej degradáciu v pečeni, čo má viesť k zníženiu sérových hladín proteínu TTR.</p> <p>Odporúčaná dávka lieku Amvuttra je 25 mg podávaných subkutánnou injekciou jedenkrát za 3 mesiace.</p> <p>MeSH: vutrisiran</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Patisiran 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>BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. best supportive care) je symptomatická liečba pacienta zameraná na klinické symptómy a komorbidity.</p> <p>MeSH: patisiran</p>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby žliaz s vnútorným vylučovaním, výživy a premeny látok \(E00-E90\); Choroby nervového systému \(G00-G99\)](#).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (celkové prežívanie, z angl. overall survival) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmena v mNIS+7 oproti východiskovej hodnote (modifikované skóre neuropatického poškodenia +7, z angl. modified Neuropathy Impairment Score) • Zmena v PND skóre oproti východiskovej hodnote (skóre polyneuropatie, z angl. polyneuropathy disability) <p>Kvalita života:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná pomocou dotazníka EQ-5D⁴ a dotazníkov špecifických pre ochorenie • Norfolk QoL-DN⁵ (z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 • Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events, TRAE) <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
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	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

⁴ [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.

⁵ [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/neprítomnosť príznakov a v druhej časti hodnotí aspekty denného života na stupnici od 0-4.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Európske, kanadské a americké klinické postupy vypracované klinickými odborníkmi.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, HAS⁷, AOTMiT⁸).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, HAS).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie UK ATTR Amyloidosis Patients' Association (z hodnotenia NICE); výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

⁸ [AOTMiT](#) z pol. Agency for Health Technology Assessment and Tariff System

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 7.3.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie sú brané hodnotenia od NICE, HAS a AOTMI.T.

S cieľom identifikovať všetky ukončené (aj nezverejnené) a prebiehajúce klinické štúdie bol 03.04.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (JB, MP) a kontrolované vedúcimi (NK, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE a HAS.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 24.4.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (24.4.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) pre neurológiu. Pre získanie ďalších odborných vstupov sme oslovili vedúcich neuromuskulárnych centier v Bratislave, Martine a Košiciach. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované v dňoch 20.3.2024 a 4.4.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Slovenská aliancia zriedkavých chorôb, Združenie ojedinelých genetických ochorení – ZOGO). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna organizácia.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500€, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300€.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch, a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie

Transtyretínová amyloidóza (ATTR; diagnóza E85, G60 alebo G99 podľa MKCH-10) je multisystémové ochorenie, počas ktorého dochádza k ukladaniu nerozpustných transtyretínových (TTR) amyloidných fibril v rôznych orgánoch a tkanivách. TTR je produkovaný v pečeni a mutácie génu, ktorý ho kóduje, vedú k zmenám konformácie proteínu a následne ich zoskupovaniu a ukladaniu. Existujú dva typy ATTR:

- Dedičná (hereditárna) transtyretínová amyloidóza (hATTR)
- Transtyretínová amyloidóza divokého typu, ktorá vzniká u pacientov *de novo*; nazýva sa aj senilná systematická amyloidóza.

Ochorenie hATTR sa rozdeľuje podľa toho, či je prevládajúcim klinickým prejavom neuropatia (z angl. polyneuropathy disability, PND), teda porucha funkcie nervu, alebo jeho štruktúrne poškodenie (hATTR-PN), alebo kardiomyopatia (hATTR s kardiomyopatiou) [1]. hATTR-PN (porucha periférnych nervov) sa inak nazýva aj familiárna amyloidná polyneuropatia alebo transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia. Je to ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou s variabilnou penetráciou. Pacienti s hATTR-PN 1. alebo 2. stupňa majú senzorické poruchy a buď zachovanú, alebo zhoršenú schopnosť chôdze [2]. Pacienti s hATTR-PN majú medián prežívania od diagnózy 5–15 rokov [1, 3].

Rizikové faktory ochorenia

Ochorenie hATTR-PN je dedičné ochorenie s nástupom v dospelosti. Predpokladá sa, že vývoj ochorenia je pravdepodobne spojený s biochemickými faktormi starnutia [3, 4]. Ochorenie má medzi geografickými oblasťami veľké rozdiely vo veku, kedy sa ochorenie prejaví, v postihnutí orgánov, prítomných komplikáciách a v zastúpení mužov a žien. Príkladom môže byť zastúpenie mužov a žien, kedy bol zaznamenaný pri rovnakej mutácii neskorší vek nástupu u žien v Portugalsku a Brazílii, zatiaľ čo vo Švédsku, na Cypre a na Malorke rozdiel nebol prítomný [5]. Riziko ochorenia je vyššie v prípade mutácie zdedenej od matky [6]. Predpokladá sa, že faktory ako pracovné expozície (napr. niektoré farbivá, rozpúšťadlá, oleje, formaldehyd, živice), anamnéza chorôb a história farmakologických liečebných postupov môžu ovplyvniť klinický nástup ochorenia [4].

Závažnosť a symptómy

Ochorenie hATTR-PN je progresívne zneschopňujúce, život ohrozujúce ochorenie. Prvé príznaky ochorenia sa väčšinou objavia medzi 30. – 40. rokom života, ale môžu sa objaviť kedykoľvek medzi 20. – 80. rokom života. Na základe toho ochorenie delíme na dva typy:

- „early-onset“ – ochorenie s prvými prejavmi v mladom veku (30 – 33 rokov),
- „late-onset“ – ochorenie s prvými prejavmi v staršom veku (po 50. roku života).

Ochorenie sa manifestuje senzitívnou, motorickou a autonómnou neuropatiou, ale môže sa prejavovať aj gastrointestinálnymi poruchami, kardiomyopatiou, nefropatiou a okulárnymi depozitmi amyloidu. V prvotných štádiách bývajú prvými príznakmi trpnutie a bolesti končatín, neskôr sa pridružujú poruchy povrchovej citlivosti (vnímania dotyku, tlaku) a hlbokéj citlivosti (polohocit, pohybocit a iné). V niektorých prípadoch sa ako prvé prejavuje porucha gastrointestinálnej motility (hnačky, zápcha, vracanie) a pocity „včasnej nasýtenosti“. Pacienti majú úbytok hmotnosti [3].

V neskorších štádiách sa prejavujú motorické príznaky: oslabenie činností, atrofia (zakrpatenie) svalstva, ťažké poruchy citlivosti, ortostatická hypotenzia (krátkodobé zníženie krvného tlaku spôsobené zmenou polohy), neurogénny mechúr, retencia moču, impotencia a ťažká gastrointestinálna dysfunkcia. Pacienti majú zo začiatku problémy na prstoch a chodidlách nôh, neskôr sa rozširujú. Postupne prechádzajú od chôdze bez väčších problémov, cez chôdzu s jednou a neskôr s dvomi francúzskymi barlami alebo palicami až k imobilite, kedy je pacient pripútaný na lôžko. Toto štádium je považované za terminálne, pacient má kachexiu, poruchy citlivosti pre všetky kvality citlivosti, veľmi intenzívne neuropatické bolesti, orgánové zlyhávania, sekundárne komplikácie, depresiu a sklony k samovražde. K úmrtiu dochádza v terminálnom štádiu vplyvom extrémne ťažkej polyneuropatie alebo kardiomyopatie, sekundárnych komplikácií a orgánových zlyhaní. Neliečené ochorenie vedie k úmrtiu po 5 – 15 rokoch od manifestácie prvých príznakov. V súčasnosti je ochorenie hATTR-PN liečiteľné, preto je jeho diagnostika vo včasnom štádiu veľmi dôležitá [3].

Okrem neurologických príznakov sa môže vyskytovať aj postihnutie iných orgánov: obličky (nefropatia), srdce (kardiomyopatia), oči (syndróm suchého oka, zníženie zrakovkej ostrosti) [3].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia ochorenia

Bolo navrhnutých niekoľko skórovacích systémov na hodnotenie ochorenia hATTR-PN. Patria sem systémy založené na štádiách periférnych a autonómnych neuropatií, štádium ochorenia na základe skóre polyneuropatie, portugalská klasifikácia na hodnotenie závažnosti hATTR-PN, skóre senzorickej poruchy, skóre autonómnej dysfunkcie a skóre motorickej funkcie pre svalovú slabosť [2].

1. Klasifikácia ochorenia na základe skóre PND

- Skóre 0: žiadne poškodenie
- Skóre I: senzoricke poruchy, zachovaná schopnosť chôdze
- Skóre II: zhoršená schopnosť chôdze, ale schopnosť chodiť bez palice alebo barley
- Skóre IIIA: chôdza len s pomocou jednej francúzskej palice alebo barley
- Skóre IIIB: chôdza s pomocou dvoch francúzskych palíc alebo bariel
- Skóre IV: pripútaný na invalidný vozík alebo pripútaný na lôžko

2. Klasifikácia ochorenia na základe štádia hATTR-PN (periférnych a autonómnych neuropatií) – FAP štádium:

- štádium 0: bez symptómov
- štádium 1: nerušená chôdza; väčšinou mierna senzoricke, motoricke a autonómna neuropatia na dolných končatinách
- štádium 2: potrebná pomoc pri chôdzi; väčšinou mierna progresia nervového poškodenia do dolných končatín, horných končatín a trupu
- štádium 3: pripútaný na invalidný vozík alebo lôžko; závažné senzoricke, motoricke a autonómne postihnutie všetkých končatín

Vzťah medzi FAP štádiom a PND skóre je uvedený v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 2):

Tabuľka 2: Popis a vzťah medzi PND skóre a FAP štádiom

PND skóre	Popis PND skóre	FAP štádium	Popis FAP štádia
0	žiadne poškodenie	0	bez symptómov
I	senzorické poruchy, zachovaná schopnosť chôdze	1	nerušená chôdza; väčšinou mierna senzorická, motorická a autonómna neuropatia na dolných končatinách
II	zhoršená schopnosť chôdze, ale schopnosť chodiť bez palice alebo barly	2	potrebná pomoc pri chôdzi; väčšinou mierna progresia nervového poškodenia do dolných končatín, horných končatín a trupu
IIIA	chôdza len s pomocou jednej francúzskej palice alebo barly		
IIIB	chôdza s pomocou dvoch francúzskych palíc alebo bariel		
IV	pripútaný na invalidný vozík alebo pripútaný na lôžko	3	pripútaný na invalidný vozík alebo lôžko; závažné senzorické, motorické a autonómne postihnutie všetkých končatín

Zdroj: [7]

3. Portugalská klasifikácia na hodnotenie závažnosti hATTR-PN
 - Level 0: asymptomatickí pacienti
 - Level 1: poruchy citlivosti a/alebo dysautonomické symptómy bez neurologických príznakov
 - Level 2: poruchy citlivosti a/alebo dysautonomické symptómy s neurologickými príznakmi (senzitívnymi)
 - Level 3: poruchy citlivosti a/alebo dysautonomické symptómy s neurologickými príznakmi (senzitívnymi alebo motorickými)
 - Level 4: neurologické príznaky na dolných a horných končatinách (senzitívne alebo motorické), chôdza bez pomoci
 - Level 5: neurologické príznaky na dolných a horných končatinách (senzitívne alebo motorické), na invalidnom vozíku
 - Level 6: pacient pripútaný na lôžko
4. Skóre senzorickej poruchy
 - Dolné končatiny
 - Testovanie citlivosti chladom (1: palec na nohe, 2: noha, 3: stehno)
 - Testovanie citlivosti špendlíkom (1: palec na nohe, 2: noha, 3: stehno)
 - Testovanie citlivosti ľahkým dotykom (1: palec na nohe, 2: noha, 3: stehno)
 - Horné končatiny
 - Testovanie citlivosti chladom (1: palec na ruke, 2: lakeť, 3: rameno)
 - Testovanie citlivosti špendlíkom (1: palec na ruke, 2: lakeť, 3: rameno)
 - Testovanie citlivosti ľahkým dotykom (1: palec na ruke, 2: lakeť, 3: rameno)
 - Trup a hlava
 - Testovanie citlivosti chladom (1: stred brucha, 2: kľúčna kosť, 3: krk a tvár)
 - Testovanie citlivosti špendlíkom (1: stred brucha, 2: kľúčna kosť, 3: krk a tvár)
5. Skóre autonómnej dysfunkcie
 - Hnačka (2: striedavá zápcha a hnačka, 4: pravidelná hnačka, 6: ťažká hnačka)
 - Ortostatická hypotenzia (2: pokles systolického krvného tlaku o 0–20 mm Hg, 4: pokles o >20 mm Hg, 6: závažný pokles spojený so slabosťou)
 - Močenie (2: mierne, 4: neúplná retencia, 6: trvalá inkontinencia alebo retencia)
 - Suché oko (0: negatívne, 3: pozitívne)
 - Sucho v ústach (0: negatívne, 3: pozitívne)
6. Skóre motorickej funkcie pre svalovú slabosť
 - Motorická funkcia svalu prednej tibie (0: normálna, 2: dobrá, 3: mierna, 4: slabá, 5: náznak, 6: žiadna)
 - Motorická funkcia kvadricepsov (0: normálna, 2: dobrá, 3: mierna, 4: slabá, 5: náznak, 6: žiadna)
 - Motorická funkcia bicepsu (0: normálna, 2: dobrá, 3: mierna, 4: slabá, 6: náznak až žiadna)
 - Skóre poškodenia viscerálnych orgánov

- srdce (4: čiastočná atrioventrikulárna blokáda, 8: rozsiahlejšia atrioventrikulárna blokáda alebo syndróm chorého sínusu, 12: úplná atrioventrikulárna blokáda)
- obličky (proteinúria [4: pozitívna, 8: nefrotický syndróm], 12: zlyhanie obličiek) [2].

3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Potvrdenie prítomnosti ochorenia

Pri diagnostike hATTR-PN je dôležité sledovať varovné klinické príznaky (nazývané aj „red flags“):

- Rodinná anamnéza neuropatického ochorenia, najmä spojeného so srdcovým zlyhaním,
- Neuropatická bolesť alebo progresívne senzorické poruchy neznámej etiológie,
- Syndróm karpálneho tunela bez zjavnej príčiny, najmä ak je obojstranný a vyžaduje chirurgický zákrok,
- Poruchy gastrointestinálnej motility alebo dysfunkcia autonómnych nervov neznámej etiológie (napríklad erektilná dysfunkcia, ortostatická hypotenzia, neurogénny močový mechúr),
- Ochorenie srdca charakterizované zhrubnutými stenami srdcových komôr pri absencii hypertenzie,
- Pokročilá atrioventrikulárna blokáda neznámeho pôvodu, najmä ak je sprevádzaná zhrubnutím srdca,
- Depozitá amyloidu v sklovci [2].

Biopsia

Biopsia sa vykonáva na potvrdenie prítomnosti amyloidných depozitov v tkanivách. Tkanivá vhodné na biopsiu zahŕňajú podkožné tukové tkanivo brušnej steny, obličiek, kože, sliznice žalúdka alebo konečníka; tkanivo sedacieho nervu; tuk získaný pri operácii karpálneho tunela; a tkanivá zo slinnej žľazy. Najčastejšie sa využívajú biopsia nervu a biopsia slinnej žľazy. Nevýhodou tejto metódy je, že je síce diagnosticky vysoko špecifická, ale nie dostatočne senzitívna [3]. Okrem toho z nej nie je možné určiť, či ide o dedičnú formu alebo divoký typ ATTR [2].

Molekulárna diagnostika

Na potvrdenie diagnózy po podozrení na hATTR-PN a na odlišenie od iných stavov je kľúčovým nástrojom genetické testovanie. U pacientov s nevysvetliteľnou progresívnou periférnou neuropatiou, dokonca aj bez ďalších varovných klinických príznakov, môže testovanie génov objasniť príčiny neuropatií (napr. iné genetické príčiny, nedostatok vitamínov, diabetes alebo amyloidóza ľahkého reťazca) [8]. Súčasná technika na vykonávanie sekvenčnej analýzy TTR génu detegujú viac než 99 % mutácií spôsobujúcich ochorenie [2]. Molekulárna diagnostika definitívne potvrdzuje patogénnu amyloidogénnu mutáciu v TTR géne [9].

Sledovanie progresie ochorenia

Na sledovanie progresie ochorenia sa využívajú metódy, ktoré vyhodnocujú funkciu autonómneho nervového systému (napr. rýchlosť vedenia vzruchov, detekcia chladu a tepla), srdcovej činnosti (srdcová frekvencia, echokardiografia), oftalmologické vyšetrenie. Tieto merania by sa mali vykonávať každých 6 mesiacov. Zároveň by sa mali laboratórnymi vyšetreniami vyhodnocovať srdcové a renálne parametre [2].

3.2.2. Klinická prax na Slovensku

Klinický odborník uvádza, že pacient prichádza k neuroológovi s polyneuropatickými príznakmi. Následne po vylúčení bežných príčin polyneuropatie bývajú pacienti zvyčajne odoslaní do neuromuskulárneho centra. V rámci diferencijálnej diagnostiky sa u progredujúcej axonálnej polyneuropatie nejasného pôvodu realizuje aj molekulárno-genetické vyšetrenie TTR génu, ktoré potvrdí prítomnosť mutácie a ochorenia.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania z roku 2016 [10] uvádzajú nasledujúce typy liečby ochorenia:

- Transplantácia pečene - táto terapia odstráni približne 95 % produkcie chybného variantu TTR a môže spomaliť alebo zastaviť progresiu ochorenia. Pacient vhodný na transplantáciu pečene má mať ochorenie potvrdené genetickým testovaním, dôkaz amyloidných depozitov (zistený biopsiou) a symptómy počiatočných štádií. Transplantácia pečene v neskorších štádiách (napr. štádium PND II alebo III) môže byť komplikovaná progresívnou amyloidnou kardiomyopatiou alebo neuropatiou [2].

- Tafamidis – indikovaný v Európe u dospelých pacientov so symptomatickou polyneuropatiou štádia I na oddialenie periférneho neurologického poškodenia; odporúčanie uvádza, že pri pacientoch s tráviacimi problémami (napr. hnačka, fekálna inkontinencia) je potrebná zvýšená opatrnosť pri užívaní lieku. Liečivo by malo stabilizovať TTR a inhibovať formáciu amyloidných fibríl.
- Diflunisal – malo by stabilizovať TTR a inhibovať formáciu amyloidných fibríl.
- Symptomatická liečba – odporúčanie uvádza, že manažment symptómov spojených s neuropatiou by sa mal začať ihneď po stanovení diagnózy a mal by byť prispôsobený individuálnemu pacientovi; symptomatická liečba môže zahŕňať lieky proti bolesti, lieky proti hnačke, liečbu symptomatickej ortostatickej hypotenzie, diuretiká pre pacientov so srdcovým zlyhaním, profylaktickú implantáciu kardiostimulátora pri ťažkých poruchách vedenia srdcového vzruchu alebo vitrektómiu/trabekulektómiu na liečbu očnej amyloidózy alebo glaukómu.

V čase vydania odporúčania prebiehali viaceré klinické štúdie na viaceré liečivá (napr. patisiran, inotersen, kyselina tauroursodeoxycholová (TUDCA)).

Kanadské odporúčanie pre pacientov s hATTR-PN z roku 2021 [11] uvádza nasledujúce typy liečby:

- Transplantácia pečene – odporúčanie uvádza, že transplantácia už nie je rátaná ako prvoliniová liečba, avšak napriek tomu je naďalej využívaná.
- TTR stabilizátory – tafamidis a diflunisal; v dobe vydania odporúčania prebiehali retrospektívne, predklinické a klinické štúdie pre viaceré liečivá, napr. epigalokatechín-3-galát, itanapraced (CHF5074), AG10, tolkapón.
- Látky narúšajúce fibrily – Doxycyklín/ TUDCA (Doxy-TUDCA); liečivo doxycyklín je antibiotikum, ktoré by malo narúšať tvorbu TTR fibríl a TUDCA by mal znižovať ukladanie TTR depozitov [2].
- Terapie cieľiace na RNA – preferovaná liečba; inotersen a patisiran; liečivá by mali potláčať expresiu TTR proteínu a tým slúžiť na prevenciu tvorby amyloidov [2].

Americké odporúčanie pre pacientov s hATTR-PN z roku 2024 [8] uvádza nasledujúce typy liečby:

- Transplantácia pečene – v súčasnosti sa zriedka odporúča.
- „Tlmiče“ gébovej expresie (z angl. gene silencers) – inotersen, vutrisiran, patisiran – odporúčané ako prvoliniová terapia.
- TTR stabilizátory – tafamidis a diflunisal.
- Symptomatická liečba cielená na neurologickú bolesť, hnačku, zápchu, podporu apetítu, erektilnú dysfunkciu, ortostatickú hypotenziu, gastroparézu, nevoľnosť, zvracanie, suché oko, slabosť svalov, syndróm karpálneho tunela.
- Iné terapie (tolkapón, Doxy-TUDCA).

Klinický odborník uvádza, že v súčasnej klinickej praxi sa využívajú liečivá patisiran, inotersen, tafamidis, pričom v dohľadnej dobe sa očakáva registrácia lieku eplontersenu organizáciou EMA. Odborník uvádza, že okrem kauzálnej terapie sa využíva aj symptomatická liečba, ktorá sa zameriava na neuropatickú bolesť, obštipáciu, zvracanie, retenciu moču, zlyhávanie srdca a pod.

3.3.2. Klinická prax na Slovensku

Docent Peter Špalek v prehľadovej práci z roku 2020 [9] uvádza ako využívané liečby transplantáciu pečene a liečivo tafamidis v tzv. výnimkovom režime (v zmysle § 88 Zákona 363/2011). Pre liečivo diflunisal uvádza, že sa terapeuticky nevyužíva. Podľa publikácie je liečba patisiranom a inotersenom v porovnaní s tafamidisom náročnejšia a ekonomicky nákladnejšia. Okrem toho je v publikácii uvedená symptomatická liečba na manažment neuropatickej bolesti, poruchy gastrointestinálnej motility, depresie, kardiálnych arytmií a zlyhávania. Pri poruchách videnia sa aplikujú operačné zákroky.

DR k žiadosti pridal aj verejné vyjadrenie odborníka, v ktorom je uvedené, že v Centre pre neuromuskulárne ochorenia na neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Bratislave (ktoré by malo byť jediným pracoviskom, ktoré lieči pacientov s hATTR-PN), je momentálne 14 pacientov s hATTR-PN, z toho 12 pacientov s hATTR-PN 1. a 2. stupňa, pričom 3 sú asymptomatickí a nevyžadujú aktívnu liečbu. DR vo FER [12] uvádza na základe prieskumu [13], že zo zvyšných 9 pacientov:

- 4 pacienti užívajú patisiran v tzv. výnimkovom režime,
- 3 pacienti majú zamietnutú liečbu patisiranom v tzv. výnimkovom režime,

- 1 pacient čaká na vyjadrenie poisťovne, či mu bude schválený patisiran v tzv. výnimkovom režime.

Klinický odborník uvádza, že na Slovensku sa nenachádzajú žiadne štandardné diagnostické a terapeutické postupy.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Vutrisiran (VUTRI) je chemicky stabilizovaná dvojláknová malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA), ktorá sa špecificky zameriava na messengerovú RNA, ktorá je potrebná pre vznik TTR proteínu. Vutrisiran sa na ňu naviaže (v procese zvanom interferencia RNA) a spôsobuje jej degradáciu v pečeni, čo má viesť k zníženiu sérových hladín proteínu TTR.

Odporúčaná dávka lieku Amvuttra je 25 mg podávaných subkutánnou injekciou jedenkrát za 3 mesiace. O pokračovaní liečby u pacientov, ktorých ochorenie progreduje do polyneuropatie 3. stupňa, má rozhodnúť lekár na základe posúdenia celkového prínosu a rizika [14].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Amvuttra bol registrovaný na európskej úrovni v 09/2022. Jeho použitie u dospelých pacientov s dedičnou formou transtyreťínovej amyloidózy a polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa odporučil v 07/2022 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP-EMA) [15].

Amvuttra má v tejto indikácii orphan dezignáciu v EMA od 05/2018 pod číslom EU/3/18/2026 [15].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [14]: „Amvuttra je indikovaná na liečbu dedičnej formy transtyreťínovej amyloidózy (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa.“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Amvuttra nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE v 02/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie lieku Amvuttra v predmetnej indikácii. Znenie indikácie je: na liečbu dedičnej formy transtyreťínovej amyloidózy u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa [16].

Indikačné obmedzenie schválené v Anglicku je totožné s indikačným obmedzením požadovaným na Slovensku, ktoré je predmetom tohto hodnotenia.

Česko

SÚKL aktuálne hodnotí liek Amvuttra, konanie prebieha od 26.2.2024 [17] v indikácii liečba dedičnej formy transtyreťínovej amyloidózy u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa.

Indikačné obmedzenie hodnotené v Česku je totožné s indikačným obmedzením požadovaným na Slovensku, ktoré je predmetom tohto hodnotenia.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie lieku Amvuttra 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, sol inj, subkutánne použitie ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 97 752,85 €/balenie odvodené z úradne určenej ceny [12].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je indikovaná na liečbu dedičnej formy transtyreťínovej amyloidózy (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa.“

Hradená liečba sa môže indikovať v Univerzitnej nemocnici Bratislava – Ružinov.

Hradená liečba sa môže aplikovať na neurologických pracoviskách.
 Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnou poisťovňou.
 Preskripčné obmedzenie: NEU

Navrhované znenie indikačné obmedzenie je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC. Podľa klinického odborníka nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantné komparátory najlepšiu podpornú terapiu (z angl. best supportive care, BSC) a liečivo patisiran (liek Onpattro). DR za komparátor považuje patisiran a BSC. DR iniciálne nepovažoval BSC za komparátor, v odpovedi na výzvu č. 1 doplnil klinické a farmako-ekonomické údaje potrebné pre porovnanie s BSC. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

BSC je symptomatická liečba zameraná na klinické symptómy a komorbidity. Nakoľko na Slovensku nie je kategorizované žiadne liečivo v danej indikácii, aktuálnou liečbou je BSC. V klinických štúdiách akceptujeme použitie placebo (PLA), ktoré reprezentuje BSC.

Patisiran (PATI) je siRNA, ktorá sa viaže na reťazec messengerovej RNA, ktorá je potrebná pre vznik TTR proteínu. Pripravovaný je vo forme lipidových nanočastíc na dodanie siRNA hepatocytom, kde sa interferenciou naviaže na RNA a spôsobuje jej degradáciu, čím by mal viesť k zníženiu sérových hladín proteínu TTR. Odporúčaná dávka PATI 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. O pokračovaní liečby u pacientov, ktorých ochorenie progreduje do polyneuropatie 3. stupňa, má rozhodnúť lekár na základe posúdenia celkového prínosu a rizika [18].

PATI má EMA registráciu v rovnakej indikácii ako VUTRI, avšak na Slovensku nie je kategorizovaný. Na základe vyjadrenia odborníkov je PATI využívaný v tzv. výnimkovom režime v zmysle § 88 Zákona 363/2011.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory liečivá tafamidis (Vyndaqel), diflunisal (liek Dolobid), inotersen (liek Tegsedil), tolkapón (liek Tasmar), kombináciu Doxy-TUDCA (lieky Doxyhexal a Tasmar) a transplantáciu pečene.

Liečivo tafamidis má EMA registráciu v žiadanej indikácii, na Slovensku je kategorizovaný len v indikácii transtyretínová amyloidóza divokého typu s kardiomyopatiou. Predpokladáme malé množstvo pacientov, ktorí užívajú tafamidis v tzv. výnimkovom režime v indikácii polyneuropatie v zmysle § 88 Zákona 363/2011 (v roku 2022 podľa účtu poistenca liečivo neužíval žiadny pacient [19]). Liečivo inotersen má EMA registráciu v danej indikácii, avšak na Slovensku nie je kategorizovaný. Neexistuje dôkaz, že by sa liečivo využívalo na Slovensku v tzv. výnimkovom režime. Zvyšné liečivá (diflunisal, Doxy-TUDCA, tolkapón) nemajú EMA registráciu v danej indikácii. Transplantáciu pečene nepredpokladáme za vhodný komparátor, nakoľko nepoznáme zastúpenie pacientov, ktorí by ju mali absolvovanú, a kvôli slabému odporúčaniam v novších zahraničných (amerických, kanadských) postupoch [8,11], viac pozri podkapitola 3.3.1.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos lieku Amvuttra na základe klinickej štúdie HELIOS-A (NCT03759379) v porovnaní s externým ramenom placebo zo štúdie APOLLO (NCT03997383). DR očakáva zlepšenie neurologického poškodenia a zníženie hladín TTR. DR očakáva prínos aj v porovnaní s PATI vo viacerých ukazovateľoch účinnosti na základe post-hoc analýzy v štúdiu HELIOS-A.

Z vyjadrenia klinického odborníka vyplýva, že za relevantné klinické ukazovatele pokladá stabilizáciu resp. zlepšenie klinického stavu vyjadrené neurologickým vyšetrením a klinickou škálou NIS7+. Zároveň za dôležité pokladá subjektívne hodnotenie pacienta a zlepšenie, resp. stabilizáciu stavu vyjadrenú v dotazníkoch kvality života (napr. QOL 25 DN). Celkovo konštatuje, že nakoľko ide o závažné, progredujúce ochorenie, základom liečby

je stabilizácia stavu a zastavenie progresie. Klinický odborník predpokladá, že VUTRI má prínos voči tafamidisu. Odborník pokladá jeho prínos voči PATI za podobný, avšak hodnotí, že zásadným prínosom je kvalita života pacienta, ktorý nemusí cestovať každé 3 týždne na intravenózne infúzie PATI a podávanie premedikácie do neuromuskulárneho centra. Liečbu VUTRI, ktorá sa podáva každé 3 týždne, pokladá za komfortnejšiu.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba VUTRI nepreukázala prínos voči PATI v priamom porovnaní z post hoc analýzy štúdie HELIOS-A ani v nepriamom porovnaní prostredníctvom dodanej NMA (z angl. network meta-analysis). Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť VUTRI a PATI na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú.

Liečba VUTRI viedla k štatisticky významným a klinicky relevantným prínosom voči PLA v ukazovateľoch morbidít aj kvality života v nepriamom porovnaní štúdie HELIOS-A s PLA ramenom štúdie APOLLO aj v dodanej NMA. Porovnanie účinnosti VUTRI voči PLA považujeme v tejto línii liečby za akceptovateľnú náhradu porovnania voči BSC, nakoľko pacienti v oboch štúdiách mali povolené užívať paliatívnu a podpornú liečbu.

V štúdiu HELIOS-A sa mortalita sledovala len v rámci hodnotenia bezpečnosti. V NMA nebol porovnávaný vplyv intervencií na mortalitu.

Liečba VUTRI viedla k štatisticky významnej zmene v mNIS+7 skóre (modifikované skóre neuropatického postihnutia +7) v 18. mesiaci v nepriamom porovnaní s PLA. Skóre mNIS+7 je nástroj na hodnotenie neurologického poškodenia, pričom vyššie skóre poukazuje na väčšie neurologické poškodenie. V ramene s VUTRI nastal pokles o -0,46 bodu, v ramene s PLA nárast o 28,09 bodu oproti východiskovej hodnote, pričom priemerný rozdiel medzi ramenami bol -28,55 bodu (95% CI: -34 až -23,10; $p < 0,0001$). Percento pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie, bolo 48,3 % v ramene s VUTRI a 3,9 % v ramene s PLA. V rámci post-hoc analýz štúdie HELIOS-A nebola preukázaná štatisticky významná zmena mNIS+7 skóre medzi ramenami VUTRI a PATI. V ramene s VUTRI nastal nárast o 0,06 bodu oproti východiskovej hodnote, v ramene s PATI nárast o 1,53 bodu s priemerným rozdielom -1,46 bodu (95 % CI: -7,36 až 4,43, p neuvedené) medzi ramenami. V NMA bol zaznamenaný medián rozdielu VUTRI vs. PLA [redacted] a VUTRI vs. PATI bol [redacted].

V štúdiu HELIOS-A a v nepriamom porovnaní s PLA viedla liečba VUTRI k [redacted] PND skóre (klasifikácia ochorenia na základe skóre polyneuropatie) v ramene s VUTRI. Vyššie PND skóre značí horšie neurologické poškodenie.

Zlepšenie PND skóre bolo zaznamenané u:

- [redacted] pacientov v ramene s VUTRI,
- [redacted] pacientov v ramene s PATI,
- [redacted] pacientov v ramene s PLA.

PND skóre sa v štúdiách nezmenilo u:

- [redacted] pacientov v ramene s VUTRI
- [redacted] pacientov v ramene s PATI
- [redacted] pacientov v ramene s PLA.

K zhoršeniu PND skóre došlo u:

- [redacted] pacientov v ramene s VUTRI,
- [redacted] pacientov v ramene s PATI,
- [redacted] pacientov v ramene s PLA.

Na základe výsledkov NMA došlo k [redacted] PND skóre v porovnaní VUTRI vs. PLA s hodnotou pomeru rizík (z angl. risk ratio) [redacted]. **Rameno s VUTRI dosahovalo [redacted] výsledky v porovnaní s PATI s hodnotou [redacted].**

V nepriamom porovnaní štúdie HELIOS-A s PLA ramenom štúdie APOLLO bolo zaznamenané zlepšenie kvality života v ramene s VUTRI oproti externému ramenu s PLA, merané dotazníkom Norfolk QOL-DN (z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) v 18. mesiaci. Vyššie skóre v dotazníku poukazuje na horšiu kvalitu života. V štúdiu HELIOS-A došlo v ramene s VUTRI k poklesu o -1,2 bodu a v štúdiu APOLLO v ramene s PLA k nárastu o 19,8 bodu oproti východiskovej hodnote, pričom priemerný rozdiel medzi ramenami bol -21,0 bodu (95% CI: -27,1 až -14,9; $p < 0,0001$). Percento pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie, bolo 56,8 % v ramene s VUTRI a 10,4 % v ramene s PLA. **V rámci post hoc analýz bola preukázaná štatisticky nevýznamná zmena medzi ramenami VUTRI a PATI.** V ramene s VUTRI nastal pokles o -2,5 bodu, v ramene s PATI pokles o -0,8 bodu, pričom priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote bol -1,6 bodu (95 % CI: -8,6 až 5,4, p neuvedené). V NMA bol medián rozdielu VUTRI vs. PLA [redacted] a VUTRI vs. PATI [redacted].

Celková tolerovateľnosť liečby VUTRI voči PATI a PLA bola dobrá. Pri porovnaní HELIOS-A a APOLLO boli zistené závažné nežiaduce udalosti u 26,2 % pacientov v ramene s VUTRI, 42,9 % pacientov v ramene s PATI a 40,3 % pacientov v externom ramene s PLA. **Liečivo VUTRI je v porovnaní s PATI spojené s nižšími rizikami ujmy na zdraví spojenými s administráciou liečiva.** V štúdiu mal nižší počet pacientov AE spojené s administráciou liečiva pri VUTRI v porovnaní s PATI (4,1 % vs. 23,8 %). NMA neporovnávala bezpečnosť liečiv.

Neistota v internej validite štúdie HELIOS-A vyplýva z otvoreného dizajnu štúdie, z nepriameho porovnania voči externému ramenu PLA zo štúdie APOLLO namiesto priameho porovnania sa s aktívnym komparátorom v štúdiu, zo spôsobu narábania s chýbajúcimi údajmi a z rozdielov medzi populáciami v štúdiách HELIOS-A a APOLLO. Riziko skreslenia štúdie HELIOS-A bolo vyhodnotené ako vysoké. Internú validitu predloženej NMA znižuje najmä absencia úpravy populácií, ktorá by brala do úvahy rozdiely medzi jednotlivými populáciami v štúdiách a implementácia chýbajúcich dát.

Externú validitu štúdie HELIOS-A pokladáme za akceptovateľnú, neistota spočíva v chýbajúcich údajoch ohľadom veku, nástupu ochorenia v slovenskej populácii, zastúpení mužov a žien, v postihnutí orgánov a prítomných komplikáciách, nakoľko tieto charakteristiky sa môžu medzi jednotlivými geografickými oblasťami výrazne líšiť. Akceptujeme porovnanie VUTRI s PLA ako náhradu za porovnanie s BSC, nakoľko v štúdiách HELIOS-A a APOLLO bola všetkým pacientom povolená podporná a paliatívna liečba. Neistotou je zloženie tejto liečby, ktoré nie je známe. Dlhodobý účinok liečby je spojený s neistotou, nakoľko ide o celoživotnú liečbu a dáta v štúdiu boli zbierané len počas 18 mesiacov. Spomenuté aspekty neistoty v externej validite štúdie HELIOS-A sú aplikovateľné tiež na predloženú NMA.

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s hATTR-PN 1. a 2. stupňa, u ktorých bol podávaný VUTRI a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (pozri Tabuľka 3). Autori štúdie vykonali nepriame porovnanie VUTRI s externým ramenom PLA zo štúdie APOLLO (NCT01960348), v tejto podkapitole opíšeme základnú charakteristiku, hodnotené ukazovatele, populáciu a čas analýzy dát oboch štúdií.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť VUTRI voči PATI pomocou nepriameho porovnania jednou sieťovou meta-analýzou (z angl. network meta-analysis, NMA), publikovanou v 08/2022. NMA bola doplnená DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03759379	HELIOS-A	VUTRI	PATI	164 (122:42)	aktívna

VUTRI – vutrisiran, PATI – patisiran

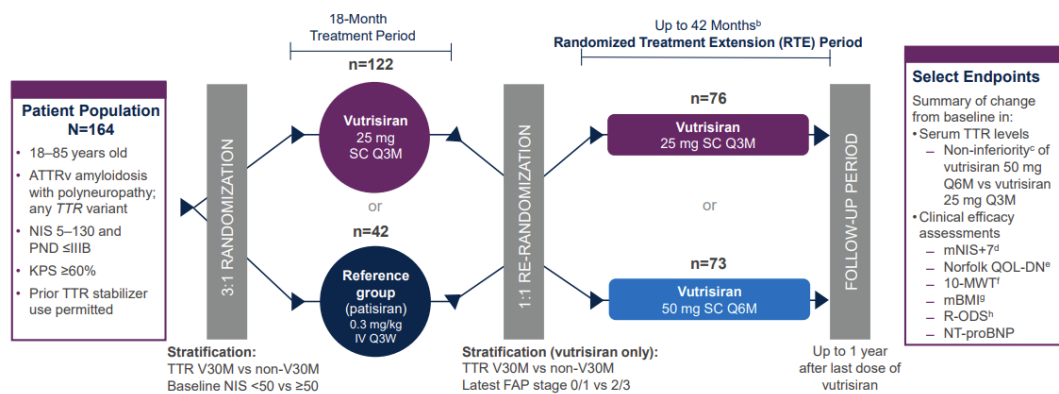
Zdroj: [20]

4.2.1. Základná charakteristika štúdií

Štúdia HELIOS-A

Štúdia HELIOS-A bola globálna, otvorená, randomizovaná štúdia fázy 3 s dvomi ramenami: rameno s VUTRI a rameno s PATI. Počas 18 mesiacov bol VUTRI podávaný v dávke 25 mg subkutánne každé 3 mesiace a PATI v dávke 0,3 mg/kg intravenózne každé 3 týždne. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 a stratifikovaní na základe TTR genotypu (s prítomnosťou/bez prítomnosti mutácie V30M) a východiskovým NIS skóre (<50 a ≥50) [20, 21]. Dizajn štúdie zobrazuje obrázok nižšie (Obrázok 1). DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že v štúdiu bola povolená základná terapia, pod čím rozumieme paliatívnu a podpornú liečbu.

Obrázok 1: Dizajn štúdie HELIOS-A



Obrázok obsahuje aj dizajn predĺženej fázy štúdie HELIOS-A, ktorá začala po 18-tich mesiacoch štúdie HELIOS-A.

Zdroj: [26]

Nepriame porovnanie VUTRI s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

Štúdia HELIOS-A používala externé rameno s PLA zo štúdie APOLLO (NCT01960348) ako komparátor pre primárny a väčšinu sekundárnych ukazovateľov. Štúdia APOLLO bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA-kontrolovaná štúdia fázy 3 s intervenčným ramenom s PATI (n = 148) a kontrolným ramenom s PLA (n = 77). PATI/PLA boli podávané intravenózne každé 3 týždne počas 18 mesiacov. Počas štúdie APOLLO bolo povolené užívať paliatívnu a podpornú liečbu [22,23].

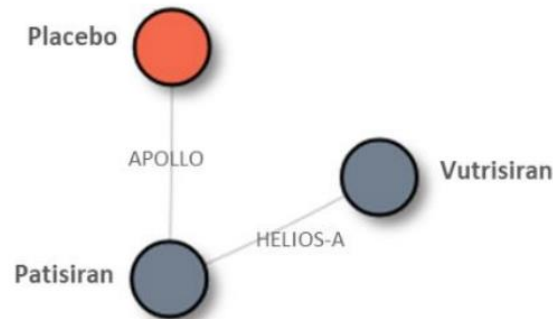
Sponzorom oboch štúdií bola Alnylam Pharmaceuticals [20,22].

NMA

NMA porovnávala účinnosť a kvalitu života VUTRI, PATI a PLA. Analýza zahŕňala celkovo 2 štúdie fázy 3. V NMA sa porovnávala účinnosť a kvalita života pacientov s hATTR-PN. Všetky analýzy sa vykonali pomocou Bayesiánskej metodiky s použitím modelu fixných vplyvov (fixed-effect model). Porovnávací sieť je zobrazená na obrázku nižšie

(Obrázok 2). Všetky RCTs spolu so základnou charakteristikou sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). NMA bola vypracovaná spoločnosťou Analysis Group, Inc.

Obrázok 2: Porovnávací sieť liečebných postupov z NMA



Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v NMA

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT03759379	HELIOS-A	VUTRI	PATI	164 (122:42)
NCT01960348	APOLLO	PATI	PLA	225 (148:77)

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

4.2.2. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita sa sledovala v štúdiu HELIOS-A len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti [21]. NMA neporovnávala výsledky mortality.

Morbidity [21,22]

Zmena v mNIS+7 skóre oproti východiskovej hodnote (modifikované skóre neuropatického postihnutia +7; NIS z angl. modified Neuropathy Impairment Score). mNIS+7 je nástroj na hodnotenie neurologického poškodenia. Dotazník je 304 bodový, pričom vyššie skóre poukazuje na väčšie neurologické poškodenie. Zahŕňa nasledujúce komponenty:

- Fyzikálne vyšetrenie dolných končatín, horných končatín a hlavových nervov na posúdenie motorickej sily/slabosti a určenie nasledujúcich bodov:
 - Slabosť
 - Reflexy
- Elektrofyziológické merania funkcie malých a veľkých nervových vlákien na určenie svalového akčného potenciálu
- Senzorické testovanie, počas ktorého sa hodnotí tlak dotyku na plochu povrchu tela a bolesť spôsobená teplom na plochu povrchu tela
- Meranie posturálneho krvného tlaku na posúdenie autonómnej funkcie, meria sa v sede alebo stojí [21].

Zmena v mNIS+7 v nepriamom porovnaní s externým ramenom PLA po 9 mesiacoch bola v štúdiu HELIOS-A primárnym ukazovateľom [21]. Zmena v mNIS+7 v porovnaní s externým ramenom PLA po 18 mesiacoch bola v štúdiu HELIOS-A sekundárnym ukazovateľom. Definícia ukazovateľa zmena v mNIS+7 skóre oproti východiskovej hodnote je v štúdiách HELIOS-A a APOLLO rovnaká [21,22].

V NMA bola porovnávaná zmena v mNIS+7 skóre. Definícia ukazovateľa zmena v mNIS+7 skóre oproti východiskovej hodnote je v štúdiu HELIOS-A a NMA rovnaká.

Zmena v PND skóre oproti východiskovej hodnote. PND skóre je klasifikácia ochorenia na základe skóre polyneuropatie, vyhodnocovaná lekárom. Hodnotí sa chôdza a zmeny v štádiu ochorenia. Viac o PND skóre je uvedené v podkapitole 3.2. PND skóre bolo v štúdiu HELIOS-A exploratívnym ukazovateľom, meraný na začiatku

štúdie a v 18. mesiaci [21]. Definícia ukazovateľa zmena PND skóre oproti východiskovej hodnote je v štúdiách HELIOS-A a APOLLO rovnaká.

V NMA bolo porovnávané PND skóre. Definícia ukazovateľa zmena PND skóre oproti východiskovej hodnote je v štúdiu HELIOS-A a NMA rovnaká.

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

EQ-5D-5L dotazník bol v štúdiu HELIOS-A exploratívnym ukazovateľom, meraný na začiatku štúdie a v 18. mesiaci [21].

Norfolk QoL-DN (z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) je dotazník kvality života pre pacientov s diabetickou neuropatiou. Dokopy je zložený z 35 položiek, rozdelených na 2 časti, v ktorých sa hodnotia symptómy a denné aktivity pacientov. V prvej časti pacient hodnotí prítomnosť/nepriťomnosť príznakov a v druhej časti hodnotí aspekty denného života na stupnici od 0-4. Dotazník je 136 bodový, pričom vyššie skóre poukazuje na horšiu kvalitu života [21].

Norfolk QoL-DN bol v štúdiu HELIOS-A hlavným sekundárnym ukazovateľom, meraný na začiatku štúdie, v 9. a v 18. mesiaci. Protokol štúdie bol upravený, v prvotnom protokole štúdie bol daný ukazovateľ uvedený ako koprimary [21]. Definícia ukazovateľa Norfolk QoL-DN je v štúdiách HELIOS-A a APOLLO rovnaká [21,22].

V NMA bol porovnávaný Norfolk QoL-DN. Definícia ukazovateľa Norfolk QoL-DN je v štúdiu HELIOS-A a NMA rovnaká.

4.2.3. Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Štúdia HELIOS-A

Do štúdie HELIOS-A boli zaradení pacienti vo veku 18 – 85 rokov, ktorí mali potvrdenú TTR mutáciu spôsobujúcu hATTR, majú adekvátne NIS, adekvátne PND a Karnofského skóre (z angl. Karnofsky Performance Scale, KPS) a iné. Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí mali alebo očakávali transplantáciu pečene, mali inú formu amyloidózy (nie hATTR), skóre Newyorskej asociácie srdca (z angl. New York Heart Association, NYHA) viac ako 2, klinicky významné abnormality vo funkcii pečene, užívali inú liečbu znižujúcu TTR a iné [21].

Nepriame porovnanie s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

Do štúdie APOLLO boli zaradení pacienti vo veku 18 – 85 rokov, ktorí mali potvrdenú diagnózu hATTR, NIS skóre 5 – 130, adekvátne KPS, adekvátne krvné a pečenevé funkčné testy, adekvátnu funkciu srdca a iné. Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí mali alebo očakávali transplantáciu pečene, aktuálne užívali diflunisal, tafamidis, DOXY alebo TUDCA, mali neliečenú hypo- alebo hypertyreózu a iné [22].

NMA

Do NMA boli zaradené štúdie fázy 3 s ramenami s VUTRI a PATI.

Opis populácie zo štúdií

Štúdia HELIOS-A

V štúdiu HELIOS-A bol priemerný vek pacientov 60 rokov. Zastúpenie mužov bolo 64,6 %. NIS skóre > 50 malo 64 % pacientov, ≥ 50 až < 100 malo 31,7 % pacientov a ≥ 100 malo 4,3 % pacientov. PND skóre I malo 36 % pacientov, PND skóre II malo 40,9 % pacientov, PND skóre IIIA malo 14,0 % pacientov a PND skóre IIIB malo 9,1 % pacientov. Základná charakteristika pacientov je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Nepriame porovnanie s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

V štúdií APOLLO bol priemerný vek pacientov 63 rokov. Zastúpenie mužov bolo 75,3 %. NIS skóre > 50 malo 45,5 % pacientov, ≥ 50 až < 100 malo 42,9 % pacientov a ≥ 100 malo 11,7 % pacientov. PND skóre I malo 26,0 % pacientov, PND skóre II malo 29,9 % pacientov, PND skóre IIIA malo 28,6 % pacientov a PND skóre IIIB malo 14,3 % pacientov. Základná charakteristika pacientov je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

NMA

Populácie zo štúdií HELIOS-A a APOLLO boli použité v NMA (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Základná charakteristika pacientov v štúdiách HELIOS-A a APOLLO

	HELIOS-A			APOLLO		
	VUTRI (n=122)	PATI (n=42)	Spolu (n=164)	PLA (n=77)	PATI (n=148)*	Spolu (n=225)*
Vek (roky)	60	60	60	63	62	62
Muži (n,%)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)	58 (75,3)	109 (74,0)	167 (74)
NIS (n,%)						
< 50 bodov	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)	35 (45,5)	-	-
≥ 50 až < 100 bodov	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)	33 (42,9)	-	-
≥ 100 bodov	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)	9 (11,7)	-	-
PND skóre						
I	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)	20 (26,0)	36 (24,3)	56 (24,8)
II	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)	23 (29,9)	43 (29,1)	66 (29,3)
IIIA	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)	22 (28,6)	41 (27,7)	63 (28,0)
IIIB	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)	11 (14,3)	28 (18,9)	39 (17,3)
IV				1 (<1)	0	1 (<1)

n= počet pacientov

*Publikácia [24] neuvádza zastúpenie pacientov s jednotlivými kategóriami mNIS+7 skóre a nie je dohľadateľné vo verejných publikáciách.

Zdroj: [21, 24]

4.2.4. Čas analýzy dát

Štúdia HELIOS-A a nepriame porovnanie s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

Údaje zo štúdií HELIOS-A aj APOLLO použité v analýze morbidít pochádzajú z obdobia od začiatku štúdie (randomizácia pacientov HELIOS-A: 02/2019-03/2020, APOLLO: 12/2013-01/2016) po ukončenie 18-mesačnej doby liečby. V publikáciách sú reportované výsledky z dvoch analýz: 9-mesačnej a 18-mesačnej analýzy [21,24].

NMA

Do NMA vstupovali z oboch štúdií 18-mesačné dáta, ktoré predstavujú najnovšie dáta zo štúdií.

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1. Mortalita (D0001)

Štúdia HELIOS-A a nepriame porovnanie s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

Štúdie nesledovali mortalitu ako ukazovateľ. Počet úmrtí bol sledovaný v rámci hodnotenia bezpečnosti a je popísaný v podkapitole 4.5.

Nepriame porovnanie

V NMA nebol porovnávaný vplyv intervencie na mortalitu.

4.3.2. Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Zmena v mNIS+7

Štúdia HELIOS-A

V štúdiu HELIOS-A v rámci post hoc analýz nebola deskriptívne preukázaná zmena medzi ramenami VUTRI a PATI; s priemerným rozdielom -1,46 bodu oproti východiskovej hodnote (95 % interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval, CI: -7,36 až 4,43; p neuvedené) [25]. Podrobnosti o výsledkoch štúdie HELIOS-A v rámci post hoc analýz v modifikovanej populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. modified intention to treat, mITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). mITT populácia predstavuje všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostali akékoľvek množstvo liečiva a boli rozdelení na základe ich randomizovanej skupiny.

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie HELIOS-A v ukazovateli morbidita v mITT – zmena v mNIS+7 medzi ramenami VUTRI a PATI, post-hoc analýza

	VUTRI (n=122)	PATI (n=42)
Čas analýzy	18 mesiacov	
Zmena v mNIS+7 oproti východiskovej hodnote (počet bodov ±SD)	0,006 (±1,48)	1,53 (±2,59)
Rozdiel v zmene mNIS+7	-1,46 (95 % CI: -7,36 až 4,43; p neuvedené) *	

* priemerný rozdiel metódy najmenších štvorcov (z angl. least squares mean difference, LSMD)

SD = standard deviation

Zdroj: [25]

Nepriame porovnanie VUTRI s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

V rámci nepriameho porovnania VUTRI s externým ramenom zo štúdie APOLLO bolo v mITT populácii v ramene s VUTRI pozorované štatisticky signifikantné zlepšenie v skóre mNIS+7 v 18. mesiaci oproti PLA s priemerným rozdielom oproti východiskovej hodnote o -28,55 bodu (95% CI: -34 až -23,10; p < 0,0001). Percento pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie, bolo 48,3 % v ramene s VUTRI a 3,9 % v ramene s PLA [21]. Výsledky sú k dispozícii v tabuľke a na obrázku nižšie (Tabuľka 7, Obrázok 3).

Tabuľka 7: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli morbidita v mITT – zmena v mNIS+7 medzi ramenami VUTRI a PLA

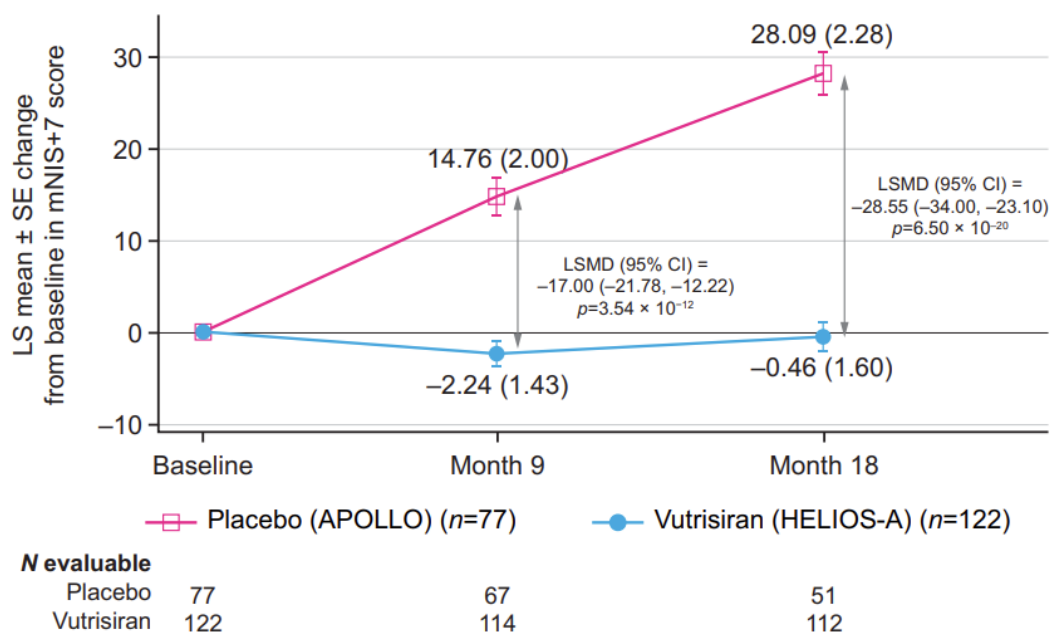
	VUTRI (n=122)	PLA (n=77)
Čas analýzy	18 mesiacov	
Zastúpenie pacientov so zlepšením v mNIS+7	48,3 %	3,9 %
Zmena v mNIS+7 oproti východiskovej hodnote (počet bodov ±SD)	-0,46 (±1,60)	28,09 (±2,28)
Rozdiel v zmene mNIS+7	-28,55 (95% CI: -34 až -23,10; p < 0,0001)*	

*LSMD

SD = standard deviation

Zdroj: [21]

Obrázok 3: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli morbidita v mITT – zmena v mNIS+7



Zdroj: [21]

NMA

V NMA bola použitá priemerná zmena v mNIS+7 skóre zo štúdie HELIOS-A v 18. mesiaci v ramene s VUTRI, v ramene s PATI; zo štúdie APOLLO v 18. mesiaci bola v ramene s PLA a v ramene s PATI. Medián rozdielu VUTRI vs. PLA bol a VUTRI vs. PATI bol. Pacienti s akýmkoľvek chýbajúcimi zmenami skóre mNIS+7 na začiatku alebo v mesiaci 18 boli z analýzy vylúčení (HELIOS-A: v ramene s VUTRI, v ramene s PATI; APOLLO: v ramene s PLA, v ramene s PATI). Výsledky sú zosumarizované v tabuľkách nižšie (Tabuľka 8, Tabuľka 9).

Tabuľka 8: Výsledky NMA v ukazovateli morbidita – Zmena v mNIS+7

	HELIOS-A		APOLLO	
	VUTRI (n=112)	PATI (n=36)	PATI (n=137)	PLA (n=51)
Zmena v mNIS+7 skóre v 18. mesiaci (priemerná zmena ± SE)				

SE = štandardná chyba

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

Tabuľka 9: Výsledky NMA – Rozdiel mNIS+7

	PLA	PATI	VUTRI
PLA			
PATI			
VUTRI			

Hodnoty sú uvedené ako Rozdiel (95 % CrI)

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

PND skóre

Štúdiá HELIOS-A a nepriame porovnanie VUTRI s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

V štúdiu HELIOS-A a nepriamom porovnaní VUTRI s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO sa do úvahy brali všetci pacienti, ktorí začali liečbu. Liečba viedla k ■ PND skóre v ramene s VUTRI a PATI oproti PLA. Zlepšenie PND skóre bolo zaznamenané u ■ pacientov v ramene s VUTRI, ■ pacientov v ramene s PATI a u ■ pacientov v ramene s PLA. PND skóre sa v štúdiách nezmenilo u ■ pacientov v ramene s VUTRI, ■ pacientov v ramene s PATI a ■ pacientov v ramene s PLA. K zhoršeniu PND skóre došlo u ■ pacientov v ramene s VUTRI, ■ pacientov v ramene s PATI a ■ pacientov v ramene s PLA. Podrobnosti o výsledkoch štúdie HELIOS-A v rámci post hoc analýz a nepriameho porovnania VUTRI s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO v MITT populácii sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli morbidita v MITT – PND skóre

	HELIOS-A			APOLLO
	VUTRI (n=122)	PATI (n=42)	Spolu (n=164)	PLA (n=77)
Zlepšenie (n, %)	■	■	■	■
Bez zmeny (n, %)	■	■	■	■
Zhoršenie (n, %)	■	■	■	■
Chýbajúce dáta (n, %)	■	■	■	■

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

NMA

V NMA boli chýbajúce dáta pacientov spracované 2 prístupmi:

- prístupom NRI (z angl. non-responder imputation), pri ktorom sa predpokladalo, že pri pacientoch s chýbajúcimi dátami došlo k zhoršeniu PND skóre (počet analyzovaných pacientov sa nemení);
- vylúčením pacientov s chýbajúcimi dátami z analýz (HELIOS-A: v ramene s VUTRI ■, v ramene s PATI ■; APOLLO: v ramene s PLA ■, v ramene s PATI ■).

Podľa NMA pri NRI prístupe došlo v štúdiu HELIOS-A k zlepšeniu PND skóre alebo bolo bez zmeny ■ v ramene s VUTRI a ■ v ramene s PATI, v štúdiu APOLLO k zlepšeniu PND skóre alebo bolo bez zmeny ■ v ramene s PLA a ■ v ramene s PATI. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Došlo k ■ v porovnaní VUTRI vs. PLA pomer rizík (z angl. risk ratio, RR) ■. Rameno s VUTRI dosahovalo ■ výsledky v porovnaní s PATI; ■), viac pozri Tabuľka 12.

Podľa NMA pri vylúčení pacientov s chýbajúcimi dátami došlo v štúdiu HELIOS-A k zlepšeniu PND skóre alebo bolo bez zmeny ■ v ramene s VUTRI a ■ v ramene s PATI, v štúdiu APOLLO k zlepšeniu PND skóre alebo bolo bez zmeny ■ v ramene s PLA a ■ v ramene s PATI. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Došlo k ■ v porovnaní VUTRI vs. PLA (■). Rameno s VUTRI dosahovalo ■ výsledky v porovnaní s PATI (■), viac pozri Tabuľka 12.

Tabuľka 11: Výsledky NMA v ukazovateli morbidita – PND skóre

NRI prístup				
	HELIOS-A		APOLLO	
	VUTRI (n=122)	PATI (n=42)	PATI (n=148)	PLA (n=77)
Pacienti so zlepšením/ bez zmeny PND skóre (n, %)	■	■	■	■
Vylúčenie pacientov s chýbajúcimi dátami				
	HELIOS-A		APOLLO	
	VUTRI (n=115)	PATI (n=38)	PATI (n=138)	PLA (n=55)
Pacienti so zlepšením/ bez zmeny PND skóre (n, %)	■	■	■	■

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

Tabuľka 12: Výsledky NMA – RR pre PND skóre

NRI prístup			
	PLA	PATI	VUTRI
PLA	■	■	■
PATI		■	
VUTRI			■
Vylúčenie pacientov s chýbajúcimi dátami			
	PLA	PATI	VUTRI
PLA	■	■	■
PATI		■	
VUTRI			■

Hodnoty sú uvedené ako RR (95 % CrI)

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

4.3.3. Kvalita života (D0012, D0013)

Štúdia HELIOS-A

V štúdiu HELIOS-A v rámci post hoc analýz bola deskriptívne preukázaná štatisticky nesignifikantná zmena medzi ramenami VUTRI a PATI s priemerný rozdielom -1,6 bodu (95 % CI: -8,6 až 5,4; p neuvedené); číselne v prospech VUTRI [25]. Podrobnosti o výsledkoch štúdie HELIOS-A v rámci post hoc analýz v mITT populácii sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Výsledky klinickej štúdie HELIOS-A v ukazovateli morbidita v mITT – dotazník Norfolk QOL-DN medzi ramenami VUTRI a PATI, post-hoc analýza

	VUTRI (n=122)	PATI (n=42)
Čas analýzy	18 mesiacov	
Zmena v Norfolk QOL-DN oproti východiskovej hodnote; (počet bodov ±SD)	-2,5 (±1,8)	-0,8 (±3,0)
Rozdiel v zmene Norfolk QOL-DN	-1,6 (95 % CI: -8,6 až 5,4, p neuvedené)*	

*LSMD

SD = standard deviation

Zdroj: [25]

Nepriame porovnanie VUTRI s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO

V rámci nepriameho porovnania VUTRI s externým ramenom zo štúdie APOLLO bolo v mITT populácii v ramene s VUTRI pozorované signifikantné zlepšenie v skóre Norfolk QOL-DN dotazníka v 18. mesiaci oproti PLA s priemerným rozdielom -21,0 bodu (95% CI: -27,1 až -14,9; p < 0,0001). Percento pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie, bolo 56,8 % v ramene s VUTRI a 10,4 % v ramene s PLA [21]. Výsledky sú k dispozícii v tabuľke a na obrázku nižšie (Tabuľka 14, Obrázok 4).

Tabuľka 14: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli kvalita života v mITT – dotazník Norfolk QOL-DN medzi ramenami VUTRI a PLA

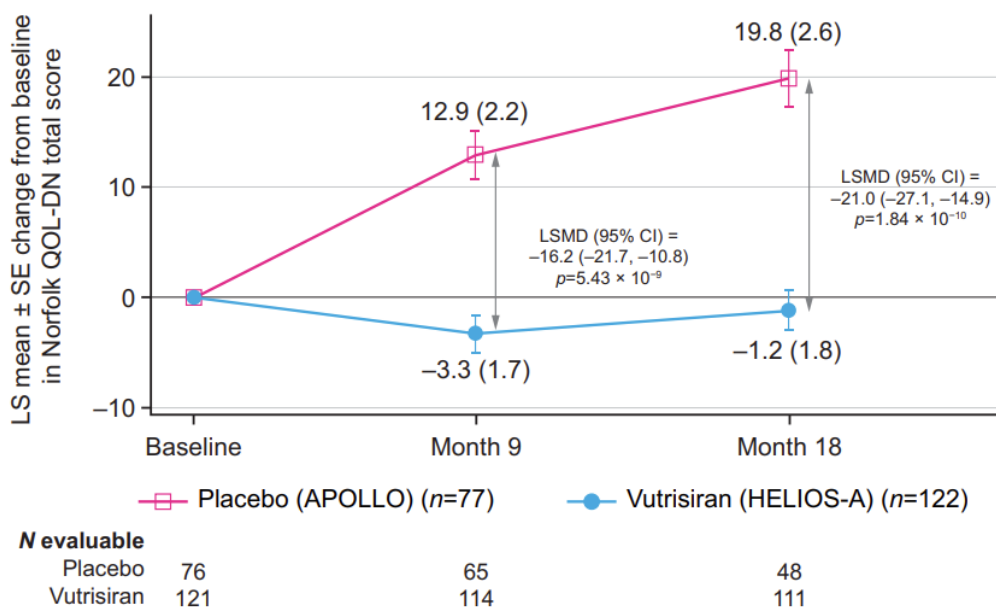
	VUTRI (n=122)	PLA (n=77)
Čas analýzy	18 mesiacov	
Zastúpenie pacientov so zlepšením v Norfolk QOL-DN	56,8 %	10,4 %
Zmena v Norfolk QOL-DN oproti východiskovej hodnote; (počet bodov ±SD)	-1,2 (±1,8)	19,8 (±2,6)
Rozdiel v zmene Norfolk QOL-DN	-21,0 (95% CI: -27,1 až -14,9; p < 0,0001)*	

*LSMD

SD = standard deviation

Zdroj: [21]

Obrázok 4: Výsledky nepriameho porovnania klinickej štúdie HELIOS-A a externého ramena s PLA zo štúdie APOLLO v ukazovateli kvalita života v mITT – dotazník Norfolk QOL-DN



Zdroj: [21]

NMA

V NMA bola použitá priemerná zmena v Norfolk QOL-DN skóre zo štúdie HELIOS-A v 18. mesiaci v ramene s VUTRI [redacted], v ramene s PATI [redacted]; zo štúdie APOLLO v 18. mesiaci bola v ramene s PLA [redacted] a v ramene s PATI [redacted]. Medián rozdielu VUTRI vs. PLA bol [redacted] a VUTRI vs. PATI bol [redacted]. Pacienti s akýmkoľvek chýbajúcimi hodnotami skóre Norfolk QOL-DN dotazníka na začiatku alebo v mesiaci 18 boli z analýzy vylúčení (HELIOS-A: v ramene s VUTRI [redacted], v ramene s PATI [redacted]; APOLLO: v ramene s PLA [redacted], v ramene s PATI [redacted]). Výsledky sú zhrnuté v tabuľkách nižšie (Tabuľka 15, Tabuľka 16).

Tabuľka 15 Výsledky NMA v ukazovateli kvalita života – Norfolk QOL-DN

	HELIOS-A		APOLLO	
	VUTRI (n=111)	PATI (n=38)	PATI (n=136)	PLA (n=48)
Zmena v Norfolk QOL-DN skóre v 18. mesiaci (priemerná zmena ± SE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SE = štandardná chyba

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

Tabuľka 16: Výsledky NMA – Rozdiel v ukazovateli kvalita života - Norfolk QOL-DN

	PLA	PATI	VUTRI
PLA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PATI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VUTRI	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Hodnoty sú uvedené ako Rozdiel (95 % CrI)

Zdroj: [12 – odpoveď DR na výzvu č.1]

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť VUTRI bola hodnotená na základe klinickej štúdie HELIOS-A, v nepriamom porovnaní s placebom s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie

bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (122 pacientov v ramene s VUTRI, 42 pacientov v ramene s PATI a 77 pacientov v externom ramene s PLA).

Zároveň sú reportované 9-mesačné výsledky počas predĺženej fázy štúdie HELIOS-A (z angl. randomized treatment extension, RTE fáza). Po 18 mesiacoch štúdie HELIOS-A boli pacienti opäť randomizovaní v pomere 1:1 a všetkým pacientom bol podávaný VUTRI subkutánne, a to buď v dávke 25 mg každé 3 mesiace (Q3M), alebo 50 mg každých 6 mesiacov (Q6M; viac pozri Obrázok 1) [26]. Medián dĺžky liečby v RTE fáze štúdie bol 13.2 (2.4–16.9) mesiaca v ramene Q3M a 13.0 (0.7–16.5) mesiaca v ramene s Q6M [26].

NMA neporovnávala ukazovatele bezpečnosti.

Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2
- Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events, TRAE)

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Závažné AE sú definované ako AE, ktoré spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: ich výsledkom je smrť; sú život ohrozujúce; vyžadujú hospitalizáciu alebo predĺženie prebiehajúcej hospitalizácie; výsledkom je trvalá alebo významná invalidita alebo nespôsobilosť; ide o vrodenú anomáliu alebo vrodenú chybu; ide o dôležitú medicínsku udalosť, ktorá nemusí byť bezprostredne život ohrozujúca alebo vedúca k úmrtiu alebo hospitalizácii, ale môže ohroziť pacienta a môže vyžadovať zásah, aby sa predišlo jednému z ďalších následkov uvedených vyššie [21].

Ťažké AE sú definované ako AE, ktoré spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: sú závažné alebo medicínsky významné, ale nie bezprostredne život ohrozujúce; majú indikovanú hospitalizáciu alebo predĺženie hospitalizácie; spôsobujú zdravotné postihnutie; obmedzujú bežné činnosti každodenného života; majú život ohrozujúce následky; majú indikovaný urgentný zásah; majú za následok smrť súvisiacu s nežiaducou udalosťou [21].

Stredne ťažké AE sú definované ako AE, ktoré spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: majú indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzujú veku primerané činnosti každodenného života [21].

Mierne AE sú definované ako AE, ktoré spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: sú asymptomatické alebo majú mierne príznaky; liečba zahŕňa len klinické alebo diagnostické pozorovania; zásah nie je indikovaný [21].

Medzi TRAE sú zaradené nasledujúce nežiaduce udalosti: hladiny alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) viac ako 3x vyššie než horná hranica normy; ťažké alebo závažné reakcie v mieste vpichu [21].

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Nežiaduce udalosti (AE) vyskytujúce sa u viac než 10 % pacientov v štúdiu HELIOS-A v nepriamom porovnaní s externým PLA ramenom zo štúdie APOLLO po 18. mesiacoch liečby sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 17):

- Výskyt AE bol v oboch ramenách vyvážený, celkovo bola frekvencia AE > 97 %.
- Najčastejším AE bol pád v ramene s VUTRI (18,0 %), infekcia močových ciest v ramene s PATI (19,0 %) a hnačka v ramene s PLA (37,7 %).
- Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 42,9 % pacientov v ramene s VUTRI, 40,3 % pacientov v ramene s PATI a 26,2 % pacientov v ramene s PLA.
- Päť pacientov (4,1 %) v ramene s VUTRI mali reakcie v mieste vpichu a 10 pacientov (23,8 %) v ramene s PATI malo reakciu súvisiacu s infúziou.
- Boli zaznamenané 2 úmrtia (1,6 %) v ramene s VUTRI, 3 úmrtia (7,1 %) v ramene s PATI a 6 úmrtí (7,8 % v ramene s PLA), z toho 2 úmrtia (v každom ramene 1) v štúdiu HELIOS-A sa pripisujú ochoreniu COVID-19. Žiadne z úmrtí v štúdiu HELIOS-A sa nepripisuje užívaniu liečiva.

- Traja pacienti (2,5 %) v ramene s VUTRI, 3 pacienti (7,1 %) v ramene s PATI a 11 pacientov (14,3 %) v ramene s PLA ukončili liečbu z dôvodu AE.
- Traja pacienti (2,5 %) v ramene s VUTRI, 2 pacienti (4,8 %) v ramene s PATI a 9 pacientov (11,7 %) ukončili účasť v štúdiu z dôvodu AE.

Tabuľka 17: Výsledky bezpečnosti v štúdiu HELIOS-A a externého ramena zo štúdie APOLLO, reportované AE, ktoré sa vyskytli u viac než 10 % pacientov

	HELIOS-A		APOLLO
	VUTRI (n=122)	PATI (n=42)	PLA (n=77)
	počet pacientov (%)		
Nežiaduca udalosť vyskytujúca sa \geq 10 % pacientov			
Pád	22 (18,0)	6 (14,3)	22 (28,6)
Bolesť v končatine	18 (14,8)	3 (7,1)	8 (10,4)
Hnačka	17 (13,9)	7 (16,7)	29 (37,7)
Periférny edém	16 (13,1)	4 (9,5)	17 (22,1)
Infekcie močových ciest	16 (13,1)	8 (19,0)	14 (18,2)
Bolesť kĺbov	13 (10,7)	4 (9,5)	0 (0 %)
Závraty	13 (10,7)	0 (0 %)	11 (14,3)
Sumár AE			
Akákoľvek AE	119 (97,5)	41 (97,6)	75 (97,4)
Závažná AE	32 (26,2)	18 (42,9)	31 (40,3)
Ťažká AE	19 (15,6)	16 (38,1)	28 (36,4)

Zdroj: [21]

Bezpečnosť

Výskyt AE po 9 mesiacoch RTE fázy štúdie HELIOS-A je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 18):

- Výskyt závažných AE a ťažkých AE v ramene s dávkovaním VUTRI Q3M bol podobný ako v samotnej štúdiu HELIOS-A, pri vyššom dávkovaní boli častejšie ťažké AE.
- AE reportované u viac než \geq 10 % pacientov v hociktorom ramene boli COVID-19, pád a infekcie močových ciest.
- Bolo reportovaných 6 úmrtí, pričom tieto úmrtia sa nepripisujú užívaniu liečiva.
- Jeden pacient (1,3 %) v ramene s VUTRI – Q3M a 5 pacientov (6,8 %) v ramene s VUTRI – Q6M mali AE vedúce k ukončeniu liečby.

Tabuľka 18: Výsledky bezpečnosti RTE fázy štúdie HELIOS-A

Sumár AE	VUTRI – Q3M (n=76)	VUTRI – Q6M (n=73)
Akákoľvek AE	58 (76,3)	63 (86,3)
Závažná AE	18 (23,7)	18 (24,7)
Ťažká AE	12 (15,8)	17 (23,3)

Zdroj: [26]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Liek Amvuttra musí podávať zdravotnícky pracovník, pričom pri podávaní sa má vizuálne kontrolovať roztok na prítomnosť častíc a zmenu farby. Pri užívaní lieku Amvuttra je zvýšené riziko vzniku deficiencie vitamínu A, preto je potrebné pred začatím užívania lieku upraviť hladiny vitamínu A v organizme a sledovať prítomnosť očných príznakov v dôsledku nedostatku vitamínu A (napr. zhoršené videnie, nočná slepota, dlhodobé suché oči). V prípade predávkovania sa odporúča monitorovať pacienta a v prípade prejavov a príznakov AE podávať príslušnú symptomatickú liečbu [14].

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia HELIOS-A a nepriame porovnanie s externým ramenom PLA zo štúdie APOLLO

Štúdia HELIOS-A je otvorená, randomizovaná štúdia fázy 3. Pri hodnotení validity klinickej štúdie sme vychádzali z hodnotenia Anglickej HTA agentúry NICE [29] a hodnotenia EMA [27]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- **Otvorený dizajn štúdie vedie k možnému riziku skreslenia.** Externá skupina hodnotiteľov v NICE v Anglicku (z angl. External Assessment Group – The National Institute for Health and Care Excellence, EAG-NICE) uvádza, že štúdia bola nezaslepená z dôvodu rozdielov v administrácii liečiv medzi ramenami a integrita dát bola udržiavaná rôznymi stratégiami, napríklad vyhodnotením mNIS+7 personálom, ktorý nemal k dispozícii údaje o pridelení liečby a inými obmedzeniami prístupov [29, str. 175-177].
- **Rizikom skreslenia výsledkov štúdie je vykonanie nepriameho porovnania s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO namiesto priameho porovnania sa s komparátorom.** Porovnanie medzi VUTRI a PATI bolo vykonané len v rámci post hoc analýz. EMA odporúčanie pre klinické štúdie v malých populáciách uvádza, že napriek preferencie interných kontrol, externá, historická kontrola môže byť akceptovaná na dokázanie účinnosti, bezpečnosti a iných aspektov novej terapie. Celkovo je absencia kontroly akceptovaná v prípade štúdií s malými populáciami a dobre známym prirodzeným priebehom ochorenia [27, str. 7]. V protokole štúdie je uvedené, že pri voľbe porovnania s externým ramenom PLA zo štúdie APOLLO prihliadali na toto odporúčanie, nakoľko prirodzený priebeh ochorenia hATTR bol dobre charakterizovaný vo viacerých štúdiách (vrátane APOLLO štúdie) a tieto štúdie dokázali podobný priebeh ochorenia napriek tomu, že boli vykonané v podstatne odlišných časových bodoch a u pacientov s rôznymi charakteristikami ochorenia v rôznych geografických oblastiach [21, Protokol štúdie str. 38].
- **Nie je zrejmé, nakoľko použitá metodika prihliada na rozdiely medzi pacientmi v štúdiách HELIOS-A a APOLLO.** DR analyzoval výsledky medzi VUTRI zo štúdie HELIOS-A a PLA zo štúdie APOLLO v 18. mesiaci pomocou modelu zmiešaných účinkov pre opakované merania (z angl. mixed-effects model for repeated measures, MMRM). EAG-NICE a CHMP-EMA uvádzajú, že základná charakteristika pacientov sa medzi štúdiami APOLLO a HELIOS-A líši a štúdia APOLLO zahŕňala pacientov v horšom zdravotnom stave (pozri Tabuľka 19). Vo všeobecnosti populácia v štúdiu APOLLO bola staršia, mala horšie NIS skóre, Karnofského skóre, NYHA skóre a hodnotu Norfolk QoL-DN dotazníka. CHMP-EMA uvádza, že nakoľko má DR prístup k údajom ohľadom jednotlivých pacientov v APOLLO, má možnosť upraviť základné hodnoty a kľúčové prognostické faktory pri porovnávaní liečob. Avšak nie je zrejmé, či použitá metodika na tieto rozdiely prihliada. CHMP-EMA pokladá za dôveryhodnejšie post hoc porovnanie VUTRI vs. PATI než nepriame porovnanie s externým ramenom zo štúdie APOLLO [27, str. 111-112; 29, str. 178].
- **Protokol štúdie bol zmenený, pričom nie sú neobjasnené dôvody pre vykonanie uvedených zmien** [21– Protokol štúdie str. 5, 95]. Podľa pôvodného protokolu štúdie bol Norfolk QoL-DN koprimaryrný ukazovateľ. Vykonaná revízia protokolu viedla k zmene Norfolk QoL-DN ako hlavný sekundárny ukazovateľ. Okrem toho pôvodný protokol uvádza ako primárny ukazovateľ aj zmenu v mNIS+7 skóre oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom z APOLLO štúdie, kým v revízii protokolu je už analýza špecifikovaná na 9 mesiacov, pričom analýza po 18 mesiacoch je uvedená v sekundárnych ukazovateľoch. Tieto zmeny vedú k možnému riziku skreslenia.
- **Vyskytujú sa nezrovnalosti v rozdelení pacientov medzi ramenami štúdie** (79 % pacientov v ramene s PATI a 62 % pacientov v ramene s VUTRI v minulosti užívali stabilizátory TTR; 48 % v ramene s PATI a 35 % pacientov v ramene s VUTRI boli liečení vo východnej Európe). EAG-NICE zároveň dodáva, že vzhľadom na malý počet zúčastnených pacientov tieto rozdiely nepokladá za rizikové pre validitu štúdie [29, str. 175 – 177].
- **Analýza vylúčila pacientov s chýbajúcimi údajmi.** EAG-NICE to uvádza ako dôležitú limitáciu štúdie. Napriek tomu, že účinnosť bola analyzovaná na mITT populácii, definovanej ako všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali akékoľvek množstvo skúšaného lieku, analýza vylúčila pacientov s chýbajúcimi údajmi. Protokol uvádza, že chýbajúce dáta sa vynásobia a pripočítajú samostatne pre každé rameno pomocou regresného postupu. CHMP-EMA si vyžiadalo re-analýzu mITT populácie s vhodnou stratégiou spracovania chýbajúcich údajov pre ukazovatele mNIS+7, Norfolk QoL-DN a iné. Dodatočné analýzy boli v súlade s vopred špecifikovanou primárnou analýzou, z čoho vyplýva malý rozdiel pre primárne aj sekundárne ukazovatele. Analýzy vrátane alternatívnych metód na implementáciu chýbajúcich údajov sú prezentované v NMA [27, str. 98; 29, str. 175-177; 21– Protokol štúdie, str. 178].

- **Štúdiá HELIOS-A má vysoké riziko skreslenia.** Poľská HTA agentúra AOTMiT [28] zhodnotila celkové riziko skreslenia štúdie HELIOS-A pomocou nástroja Cochrane RoB 2 ako vysoké. V reporte je uvedené najväčšie riziko v oblastiach: riziko chybovosti pri meraní ukazovateľov štúdie a riziko vo výbere reportovaných výsledkov. AOTMiT skonštatovala, že vysoké riziko skreslenia súvisí s rozdielmi v charakteristikách pacientov medzi ramenami štúdie, skutočnosťou, že štúdiá nebola zaslepená a modifikáciami škály mNIS+7, čo mohlo potenciálne ovplyvniť výsledky v prospech intervencie.

Tabuľka 19: Hlavné rozdiely v populácii medzi pacientmi štúdií HELIOS-A a APOLLO

	APOLLO	HELIOS-A
Medián veku	63 rokov	60 rokov
Zastúpenie pacientov s NIS skóre ≥ 50 bodov	54,6 %	36,1 %
Zastúpenie pacientov s Karnofského skóre ≤ 60 bodov	28,6 %	13,9 %
NYHA skóre		
bez zlyhania srdca		55,7 %
NYHA skóre I	51,9 %	9,0 %
NYHA skóre II	46,8 %	35,2%
Priemerná východisková hodnota Norfolk QoL-DN dotazníka	55,5	47,1

Zdroj: [29]

NMA

Nepriame porovnanie považujeme za vhodné pre analýzu prínosu VUTRI voči PATI a PLA. Vyjadrenie k internej validite nepriameho porovnania uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **NMA využívala vhodné štúdie.** Autori NMA sa snažili identifikovať všetky relevantné štúdie podľa definovaného PICO. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou, ani selektívne reportovanie ich výsledkov. Nie sú indície, že by v NMA boli využívané naivné porovnania, randomizácia v jednotlivých štúdiách ostala zachovaná. NMA obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti.
- **NMA nedostatočne prihliadala na rozdiely medzi populáciami v použitých štúdiách.** V NMA boli významné rozdiely medzi jednotlivými populáciami v štúdiách (viac pozri Tabuľka 19). Použitý fixed-effect model nie je schopný na tieto rozdiely prihliadať. Klinická, metodologická alebo štatistická heterogenita populácií v štúdiách nebola určená. HAS vo francúzskom hodnotení lieku [30] konštatuje, že za veľké nedostatky predloženej NMA pokladá absenciu úpravy populácií, čo vedie k nejednoznačnému odhadu účinnosti VUTRI.
- **NMA reportuje relevantné výsledky štúdií.** Výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií sú v NMA reportované. Liečivá navzájom sú poprepájané cez rameno s PATI a majú reportované potrebné výsledky vo vzťahu k PATI aj k sebe navzájom. Štúdie, ktoré nereportovali hodnotený ukazovateľ, neboli použité v porovnávací sieti. Výsledky pre všetky dvojice intervencií a všetky analýzy sú reportované ako RR. Nakoľko v sieti nie sú žiadne uzavreté slučky, nie je možné otestovať predpoklad konzistentnosti slučky NMA.
- **Analýza vylúčila pacientov s chýbajúcimi údajmi.** EAG-NICE [29, str. 180] uvádza, že relevantná pre hodnotenie je aj implementácia chýbajúcich dát pacientov. V štúdiách malo veľké množstvo pacientov chýbajúce údaje buď v 9., alebo 18. mesiaci. Z toho dôvodu DR pri porovnaní účinkov liečby na PND skóre predložil NRI prístup, pričom daný prístup pokladá za konzervatívny. EAG-NICE poznamenala, že konzervatívnosť metódy závisí od rozloženia chýbajúcich dát pacientov medzi ramenami: ak je väčšia v jednom ramene, potom môže mať toto rameno nižší odhad účinnosti ako „skutočná“ hodnota. NIHO sa prikláňa k názoru EAG-NICE a hodnotí, že danú metódu nie je možné v tomto prípade pokladať za konzervatívnu (napr. ■■■■■ pacientov v ramene s PATI vs. ■■■■■ pacientov v ramene s PLA v štúdií APOLLO).

Externá validita

Klinická štúdiá HELIOS-A

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdie:

- Neistota spočíva v prípadných rozdieloch vo veku pacientov v štúdiu v porovnaní so slovenskou populáciou. Medzi jednotlivými geografickými oblasťami môžu byť významné rozdiely vo veku nástupu ochorenia, pričom sú evidované dva možné typy ochorenia na základe nástupu príznakov („early-onset“ s nástupom vo veku 30 – 33 rokov vs „late-onset“ s nástupom po 50. roku života). Podľa klinického odborníka sa na Slovensku vyskytujú pacienti so skorším nástupom pod 40 rokov aj s neskorším nástupom. Uvádza, že na Slovensku dochádza k včasnému postihnutiu prevažne medzi 40. až 50. rokom života.
- Medzi krajinami existujú rozdiely v zastúpení mužov a žien, v postihnutí orgánov a prítomných komplikáciách. Na Slovensku nie sú dostupné overiteľné dáta týchto údajov, preto nie je možné naplno zhodnotiť validitu štúdie v slovenských pomeroch.
- Neistotu sme identifikovali v chýbajúcom dôkaze o dlhodobom účinku liečby, nakoľko známe sú údaje z maximálnej dĺžky 27 mesiacov, pričom sa predpokladá celoživotná liečba.

Nepriame porovnanie s externým ramenom PLA zo štúdie APOLLO

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Porovnanie účinnosti VUTRI voči PLA pokladáme za akceptovateľnú náhradu porovnania VUTRI voči relevantnému komparátoru BSC, nakoľko všetci pacienti v štúdiu HELIOS-A aj APOLLO mali povolené užívať paliatívnu a symptomatickú liečbu. Neistota plynie z absencie konkrétnych liečiv, ktoré boli v štúdiách zastúpené, avšak nepredpokladáme zásadný vplyv na účinok liečby.

NMA

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Hlavné neistoty NMA v externej validite sú zhodné s neistotami v štúdiu HELIOS-A (pozri vyššie).

4.6.2. Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti stále prebieha nekontrolovaná RTE fáza štúdie HELIOS-A, pri ktorej sa nám podarilo dohľadať výsledky z 9-mesačných analýz (ukončenie štúdie sa predpokladá v 10/2026 [20]).

4.6.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k malým úpravám PICO – do ukazovateľov bezpečnosti boli doplnené TRAE a ukazovatele mNIS+7 skóre/PND skóre boli upresnené na zmena v mNIS+7 skóre/v PND skóre oproti východiskovej hodnote. Limitáciou hodnotenia je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba VUTRI nepreukázala prínos voči PATI v priamom porovnaní z post hoc analýzy štúdie HELIOS-A ani v nepriamom porovnaní prostredníctvom dodanej NMA. Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť VUTRI a PATI na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú. Liečba VUTRI viedla k štatisticky významným a klinicky relevantným prínosom voči PLA v ukazovateľoch morbidít aj kvality života v nepriamom porovnaní štúdie HELIOS-A s PLA ramenom štúdie APOLLO aj v dodanej NMA. Výsledky účinnosti voči PLA považujeme v tejto línii liečby za akceptovateľnú náhradu porovnania s BSC, nakoľko pacienti v oboch štúdiách mali povolené užívať paliatívnu a podpornú liečbu.

V štúdiu HELIOS-A sa mortalita sledovala len v rámci hodnotenia bezpečnosti. V NMA nebol porovnávaný vplyv intervencií na mortalitu.

Liečba VUTRI viedla k štatisticky významnej zmene v mNIS+7 skóre (modifikované skóre neuropatického postihnutia +7) v 18. mesiaci v nepriamom porovnaní s PLA. Skóre mNIS+7 je nástroj na hodnotenie neurologického poškodenia, pričom vyššie skóre poukazuje na väčšie neurologické poškodenie. V ramene s VUTRI nastal pokles o -0,46 bodu, v ramene s PLA nárast o 28,09 bodu oproti východiskovej hodnote, pričom priemerný rozdiel medzi ramenami bol -28,55 bodu (95% CI: -34 až -23,10; $p < 0,0001$). Menej bodov značí lepší zdravotný stav pacienta. Percento pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie, bolo 48,3 % v ramene s VUTRI a 3,9 % v ramene s PLA. V rámci post-hoc analýz štúdie HELIOS-A nebola preukázaná štatisticky významná zmena mNIS+7 skóre medzi

ramenami VUTRI a PATI. V ramene s VUTRI nastal nárast o 0,06 bodu oproti východiskovej hodnote, v ramene s PATI nárast o 1,53 bodu s priemerným rozdielom -1,46 bodu (95 % CI: -7,36 až 4,43, p neuvedené) medzi ramenami. V NMA bol zaznamenaný medián rozdielu VUTRI vs. PLA [REDACTED] a VUTRI vs. PATI bol [REDACTED].

V štúdiu HELIOS-A viedla liečba VUTRI k [REDACTED] PND skóre (klasifikácia ochorenia na základe skóre polyneuropatie) v ramene s VUTRI v nepriamom porovnaní s PLA. Vyššie PND skóre značí horšie neurologické poškodenie.

Zlepšenie PND skóre bolo zaznamenané u:

- [REDACTED] pacientov v ramene s VUTRI,
- [REDACTED] pacientov v ramene s PATI,
- [REDACTED] pacientov v ramene s PLA.

PND skóre sa v štúdiách nezmenilo u:

- [REDACTED] pacientov v ramene s VUTRI
- [REDACTED] pacientov v ramene s PATI
- [REDACTED] pacientov v ramene s PLA.

K zhoršeniu PND skóre došlo u

- [REDACTED] pacientov v ramene s VUTRI,
- [REDACTED] pacientov v ramene s PATI,
- [REDACTED] pacientov v ramene s PLA.

Na základe výsledkov NMA došlo k [REDACTED] v porovnaní VUTRI vs. PLA s hodnotou [REDACTED]. Rameno s VUTRI dosahovalo [REDACTED] výsledky v porovnaní s PATI s hodnotou [REDACTED].

V nepriamom porovnaní štúdie HELIOS-A s PLA ramenom štúdie APOLLO bolo zaznamenané zlepšenie kvality života v ramene s VUTRI oproti externému ramenu s PLA, merané dotazníkom Norfolk QOL-DN (z angl. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) v 18. mesiaci. Vyššie skóre v dotazníku poukazuje na horšiu kvalitu života. V štúdiu HELIOS-A došlo v ramene s VUTRI k poklesu o -1,2 bodu a v štúdiu APOLLO v ramene s PLA k nárastu o 19,8 bodu oproti východiskovej hodnote, pričom priemerný rozdiel medzi ramenami bol -21,0 bodu (95% CI: -27,1 až -14,9; $p < 0,0001$). Menej bodov značí lepšiu kvalitu života. Percento pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie, bolo 56,8 % v ramene s VUTRI a 10,4 % v ramene s PLA. V rámci post hoc analýz bola preukázaná štatisticky nevýznamná zmena medzi ramenami VUTRI a PATI. V ramene s VUTRI nastal pokles o -2,5 bodu, v ramene s PATI pokles o -0,8 bodu, pričom priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote bol -1,6 bodu (95 % CI: -8,6 až 5,4, p neuvedené). V NMA bol medián rozdielu VUTRI vs. PLA [REDACTED] a VUTRI vs. PATI [REDACTED].

Celková tolerovateľnosť liečby VUTRI voči PATI a PLA bola dobrá. Pri porovnaní HELIOS-A a APOLLO boli zistené závažné nežiaduce udalosti u 26,2 % pacientov v ramene s VUTRI, 42,9 % pacientov v ramene s PATI a 40,3 % pacientov v externom ramene s PLA. Liečivo VUTRI je v porovnaní s PATI spojené s nižšími rizikami ujmy na zdraví spojenými s administráciou liečiva. V štúdiu mal nižší počet pacientov AE spojené s administráciou liečiva pri VUTRI v porovnaní s PATI (4,1 % vs. 23,8 %). Počas predĺženej fázy štúdie HELIOS-A bez komparatívneho porovnania bol výskyt závažných AE a ťažkých AE v ramene s dávkovaním VUTRI Q3M podobný ako v samotnej štúdiu. NMA neporovnávala bezpečnosť liečiv. V pokračovaní štúdie HELIOS-A (RTE fáza) bolo po 9 mesiacoch zistené, že pri rovnakom dávkovaní bol výskyt závažných a ťažkých AE podobný výskytu v štúdiu HELIOS-A, pričom najčastejšie AE boli COVID-19, pád a infekcie močových ciest.

Neistota v internej validite štúdie HELIOS-A vyplýva z otvoreného dizajnu štúdie, z nepriameho porovnania voči externému ramenu PLA zo štúdie APOLLO namiesto priameho porovnania sa s aktívnym komparátorom v štúdiu, zo spôsobu narábania s chýbajúcimi údajmi a z rozdielov medzi populáciami v štúdiách HELIOS-A a APOLLO. Riziko skreslenia štúdie HELIOS-A bolo vyhodnotené ako vysoké. Internú validitu predloženej NMA znižuje najmä absencia úpravy populácií, ktorá by brala do úvahy rozdiely medzi jednotlivými populáciami v štúdiách a implementácia chýbajúcich dát.

Externú validitu štúdie HELIOS-A pokladáme za akceptovateľnú, neistota spočíva v chýbajúcich údajoch ohľadom veku, nástupu ochorenia v slovenskej populácii, zastúpení mužov a žien, v postihnutí orgánov a prítomných komplikáciách, nakoľko tieto charakteristiky sa môžu medzi jednotlivými geografickými oblasťami výrazne líšiť. Akceptujeme porovnanie VUTRI s PLA ako náhradu za porovnanie s BSC, nakoľko v štúdiách HELIOS-A a APOLLO bola všetkým pacientom povolená podporná a paliatívna liečba. Neistotou je zloženie tejto liečby, ktoré nie je známe. Dlhodobý účinok liečby je spojený s neistotou, nakoľko ide o celoživotnú liečbu a dáta v štúdii boli zbierané len počas 18 mesiacov. Spomenuté aspekty neistoty v externej validite štúdie HELIOS-A sú aplikovateľné tiež na predloženú NMA.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

VUTRI pri požadovanej výške úhrady ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 97 752,85 €/balenie, **nesplňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahol VUTRI:

- voči BSC ICUR vo výške ■■■ €/QALY pri prahovej hodnote 199 758,60 €/QALY,
- voči PATI ICUR vo výške ■■■ €/QALY pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.

V predloženom základnom scenári DR VUTRI nie je nákladovo efektívny v porovnaní s BSC. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 97 752,85 €/balenie a zľavu ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady. Zároveň sme v predloženom základnom scenári identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje VUTRI:

- voči BSC ICUR vo výške **720 685 €/QALY** pri prahovej hodnote 199 758,60 €/QALY,
- voči PATI ICUR vo výške **920 €/QALY** pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.

Aby bol liek Amvuttra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 97 752,85 € a zľavu ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady.

Zároveň na základe dostupnosti aktuálnejších dát MZ SR a NCZI podávame informatívny scenár, kde je použitá neverejná úhrada PATI vo výške ■■■ €/balenie, vyzbieraná pomocou L (MZ SR) 2-04 formulára. Pri spomínanej úhrade je v NIHO nastavení ICUR VUTRI voči PATI vo výške ■■■ €/QALY pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavnými zdrojmi neistoty sú odvodenie disutility vplyvom administrácie liečiv, vstupný vek pacientov, krátke trvanie štúdie.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

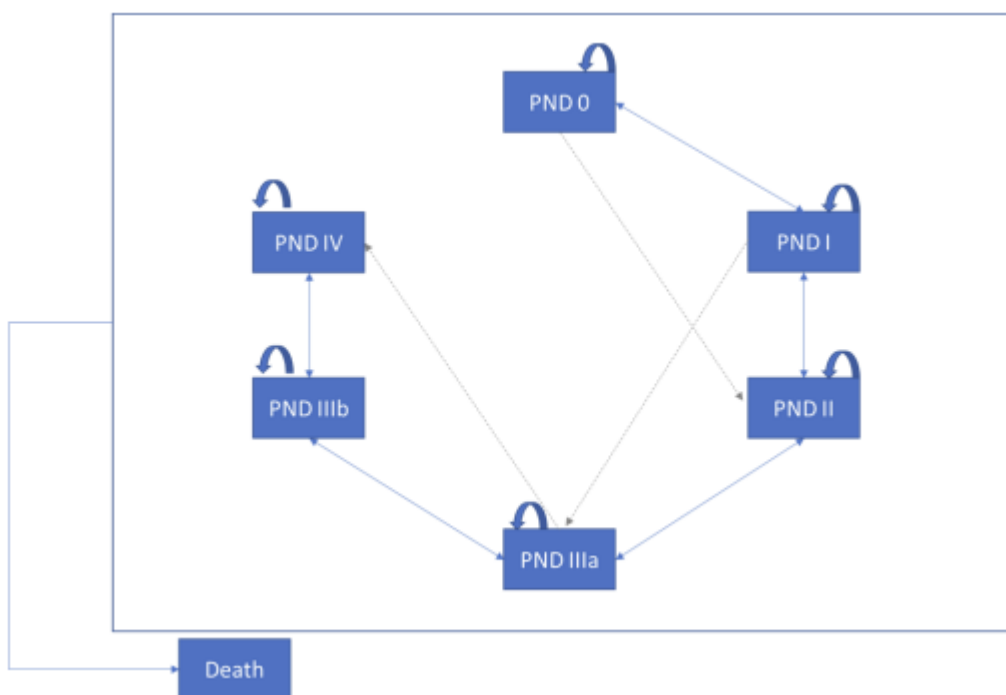
V rámci žiadosti o kategorizovanie lieku Amvuttra DR doplnil dve analýzy: analýzu užitočnosti nákladov (z angl. cost-utility analysis, CUA) a analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis, CMA). V CMA porovnával ročné náklady za liečivá VUTRI a PATI. V CMA nie sú započítané náklady na administráciu liečiv, vedľajšie účinky a iné náklady. Z toho dôvodu nepokladáme CMA za metodicky správne spracovanú napriek tomu, že predstavuje konzervatívny scenár. Nakoľko DR neoznačil, ktorú z dodaných analýz pokladá za základný scenár, za základný scenár považujeme CUA, ktorá bola DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 doplnená o komparátor BSC. V hodnotení nákladovej efektívnosti uvádzame zmenu ICUR voči komparátoru, voči ktorému je potrebná najväčšia

zľava (BSC). V prípade, ak zmena ovplyvní iba iný komparátor (PATI), tak uvádzame zmenu voči tomuto komparátoru (PATI).

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR na posúdenie nákladovej efektívnosti lieku Amvuttra voči komparátorom (PATI a BSC) predložil Markovov farmako-ekonomický model (FEM; pozri Obrázok 5). FEM má 7 zdravotných stavov: 6 zdravotných stavov podľa PND skóre (PND 0, I, II, IIIA, IIIB a IV) a smrť. Dĺžka jedného cyklu vo FEM je 6 mesiacov s korekciou na polovicu cyklu. Pacienti sú na začiatku rozdelení do jednotlivých stavov na základe PND skóre (PND I až PND IIIB). V každom modelovanom cykle môžu pacienti buď zotrvať v rovnakom zdravotnom stave, prejsť do zlepšeného zdravotného stavu, alebo prejsť do zhoršeného stavu PND. Pacienti, ktorí sprogredujú do PND skóre IV, liečbu ukončujú. Tieto prechody sú modelované na základe prechodových pravdepodobností prevzatých z klinických štúdií HELIOS-A a APOLLO. Porovnanie s komparátormi PATI a BSC je vykonané pomocou RR, získaných cez NMA porovnanie.

Obrázok 5: Štruktúra farmako-ekonomického modelu



Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ FEM **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použitý Markovov model.
- Dĺžku cyklu považujeme za primerane dlhú.
- Evidujeme, že EAG-NICE a HAS akceptovali predloženie rovnakého FEM ako na Slovensku [29,30].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný počiatkový vek pacientov vo FEM je 57,9 roka, zastúpenie mužov je 64,6 % a počiatková distribúcia pacientov vo FEM na základe PND skóre je:

- PND I: 36,0 %,
- PND II: 40,9 %,
- PND IIIA: 14,0 %,
- PND IIIB: 9,1 %.

Žiadny pacient nevstupuje do modelu so skóre PND I a PND IV. Spomenuté vstupné údaje vychádzajú zo štúdie HELIOS-A [21]. Zvolený bol časový horizont 40 rokov a diskontná sadzba bola 5 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** základné charakteristiky pacientov vychádzajúce z klinickej štúdie HELIOS-A. Neistota spočíva v počiatocnom veku pacientov. Vo FEM je použitý počiatocný vek 58 rokov, pričom je možné, že takéto nastavenie nezodpovedá klinickej praxi na Slovensku. Z vyjadrenia klinického odborníka vyplýva, že na Slovensku máme pacientov, ktorí mali nástup ochorenia vo veku nižšom ako 40 rokov. Podľa klinického odborníka je na základe pravidelného sledovania predpokladaný včasný nástup ochorenia medzi 40.-50. rokom života, kedy by pacienti mali začať liečbu, avšak časti pacientov sa ochorenie prejaví až vo vyššom veku. Konštatujeme, že tieto dáta nemusia zodpovedať praxi pri dlhodobom vývoji, keďže sú ovplyvnené malým zastúpením pacientov na Slovensku. Zároveň táto zmena prináša významnú zmenu výsledku, napr. pri nastavení počiatocného veku 45 rokov (priemerný vek včasného nástupu ochorenia v SR) a zmene časového horizontu na 60 rokov došlo k poklesu ICUR VUTRI vs. BSC o 14-tisíc €/QALY. Nakoľko nemáme k dispozícii lokálne dáta, ktoré by adekvátne vyhodnocovali priemerný vek nástupu včasného aj neskorého typu ochorenia, nastavenie akceptujeme s neistotou.
- Akceptujeme použitý časový horizont 40 rokov. Štandardne by sme preferovali celoživotný časový horizont (v tomto prípade aspoň 42,1 rokov do veku pacientov 100 rokov). Nakoľko v modeli po 40. roku je prežívanie pacientov nízke, prípadná zmena nastavenia má zanedbateľný dopad na výsledok.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR použil údaje o účinnosti (zmena PND skóre) z finálnej analýzy štúdie HELIOS-A s dĺžkou trvania 18 mesiacov. Celkové prežívanie je odvodené z úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2022, ktoré boli upravené o RR úmrtia pacientov s daným ochorením, odvodené z klinických štúdií HELIOS-A, štúdia fázy II OLE pre PATI, APOLLO DB a APOLLO OLE. DR používa vo FEM na porovnanie účinnosti VUTRI voči PATI a BSC výsledky preloženej NMA. Do FEM vstupujú AE spojené s intravenóznym podaním PATI, čo DR odôvodňuje tým, že VUTRI a PATI majú u pacientov s hATTR porovnateľnú bezpečnosť. Zastúpenie AE je prevzaté z finálnych analýz klinických štúdií HELIOS-A a APOLLO.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitý postup **akceptujeme s neistotou**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie účinnosti na základe výsledkov štúdie HELIOS-A. Neistota spočíva v krátkej dĺžke štúdie (18 mesiacov), ktorá je použitá na modelovanie celoživotného časového horizontu a v internej validite štúdie, najmä vo vykonaní nepriameho porovnania s použitím externého ramena zo štúdie APOLLO namiesto priameho porovnania sa s komparátorom, viac v časti 4.6.1.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie účinnosti PATI a BSC na základe výsledkov preloženej NMA. Neistota spočíva v internej validite NMA, najmä z dôvodu, že predložená NMA nedostatočne prihliadala na rozdiely medzi populáciami v použitých štúdiách a vo vylúčila pacientov s chýbajúcimi údajmi, viac v časti 4.6.1. Na nedostatočnú robustnosť NMA, ktorá vyplýva z neprihliadania na rozdiely medzi populáciami v použitých štúdiách poukazuje aj hodnotenie HAS [30, str. 7].
- Vo FEM bol na porovnanie účinnosti použitý ukazovateľ zmena PND skóre v 18. mesiaci, ktorá v štúdií predstavovala exploratívny ukazovateľ. Adekvátnejšie by bolo použiť zmenu v mNIS+7 skóre, ktorá bola primárny ukazovateľ. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR doplnil informáciu, že v štúdiách bolo dokázané, že zmena v PND skóre koreluje so zmenou v mNIS+7 skóre a Norfolk QoL-DN skóre. Okrem toho zmena v mNIS+7 skóre nemá presne definované úrovne pre rôzne štádiá ochorenia. Z toho dôvodu pokladáme ukazovateľ zmena v PND skóre za dostatočný na modelovanie účinnosti liečby. Nedostatkom použitia ukazovateľa zmena v PND skóre je, že skóre neprihliada na komorbidity pacienta, napr. intestinálne ťažkosti.
- Neistota spočíva v odvodzovaní RR pre úmrtnosť na základe klinických štúdií HELIOS-A, štúdia fázy II OLE pre PATI, APOLLO DB a APOLLO OLE, nakoľko ani jedna nemala celkové prežívanie medzi ukazovateľmi štúdie a bolo sledované len v bezpečnosti.
- Akceptujeme modelované AE. Adekvátnejšie by bolo použiť aj AE, ktoré sa vyskytli v štúdiách u všetkých modelovaných intervencií, avšak nepredpokladáme zásadný vplyv na ICUR.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Vo FEM je celkové prežívanie modelované na základe všeobecnej mortality vplyvom veku a pohlavia, pričom DR ju modeloval na základe úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2022. Pravdepodobnosť úmrtia je následne upravovaná pomocou RR podľa jednotlivého PND skóre, pozri Tabuľka 20.

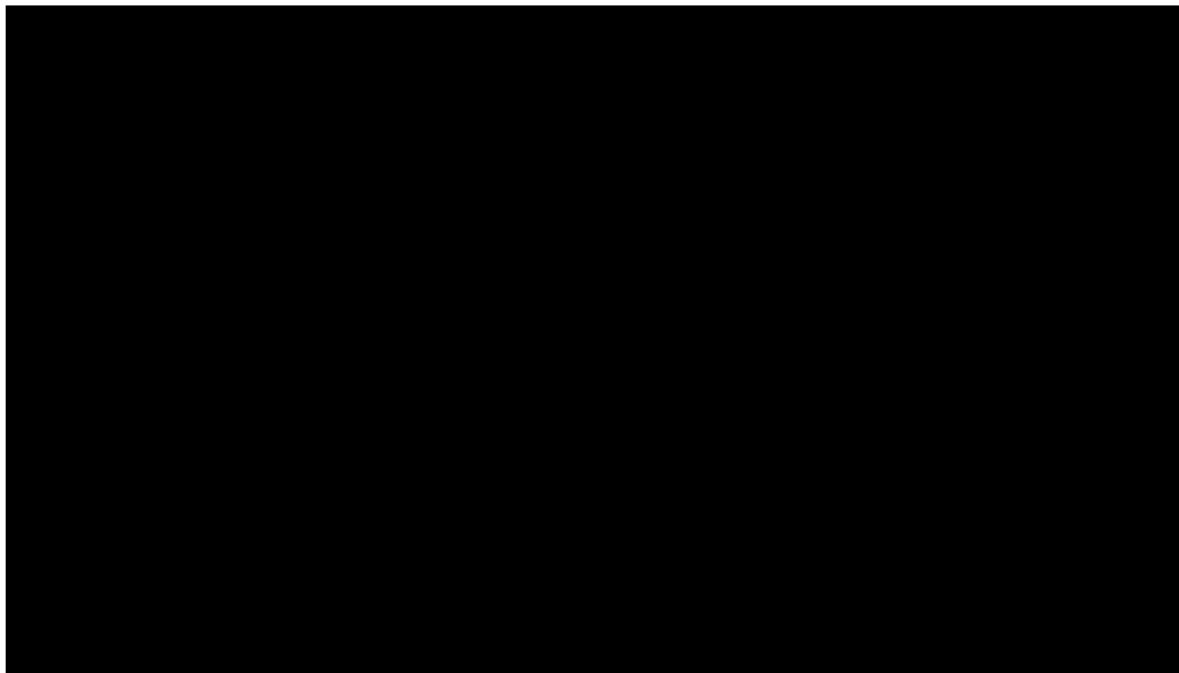
Tabuľka 20: Relatívne riziká úmrtnosti pri jednotlivých PND skóre

Zdravotný stav	Pomer rizika (z angl. hazard ratio, HR)*
PND 0	1,00
PND I	1,00
PND II	1,57
PND IIIA	2,82
PND IIIB	3,08
PND IV	13,26

*DR uvádza vo FER oba spôsoby: RR aj HR, pričom vo FEM je uvedené, že ide o HR.

Zdroj: [12]

Obrázok 6: Krivka prežívania v ramenách VUTRI a PATI



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** aplikáciu úmrtnostných tabuliek pre rok 2022, ktoré boli v čase podania žiadosti lieku najaktuálnejšie zverejnené. Nakoľko medzičasom sú dostupné úmrtnostné tabuľky pre rok 2023, vo FEM sme ich aplikovali z dôvodu obsahu novších, aktuálnejších dát. Nastavenie znižuje výslednú hodnotu ICUR VUTRI voči BSC o 1,5-tisíc €/QALY.
- Akceptujeme použité HR pre odvodenie celkového prežívania pre rôzne PND skóre.

Progresia ochorenia na základe PND skóre

Vo FEM je progresia ochorenia modelovaná na základe zmeny PND skóre. V ramenách VUTRI a PATI môžu pacienti v každom modelovanom cykle zotrvať v rovnakom zdravotnom stave, prejsť do zlepšeného zdravotného stavu PND alebo prejsť do zhoršeného stavu PND. V ramene BSC môžu pacienti počas jedného cyklu zotrvať v zdravotnom

stave, v ktorom sa nachádzajú alebo prejsť do zhoršeného zdravotného stavu, a to maximálne o dve skóre PND. Prechodové pravdepodobnosti sa odhadli na základe podielov pacientov v štúdiu HELIOS-A. Nakoľko do štúdie boli zaradení pacienti so skóre PND I až PND IIIB, neboli k dispozícii údaje na odhad prechodových pravdepodobností zo stavov PND 0 a PND IV. Z toho dôvodu sa predpokladajú:

- pre PND 0 rovnaké prechodové pravdepodobnosti ako pre PND I (s výnimkou zlepšenie PND skóre, nakoľko PND 0 predstavuje najnižšiu úroveň závažnosti ochorenia),
- pre PND IV rovnaké prechodové pravdepodobnosti ako pre BSC, nakoľko sa predpokladá, že pacienti v tomto štádiu ukončia liečbu, tzn. pacienti nemajú možnosť zlepšenia ani zhoršenia PND skóre (nakoľko PND IV predstavuje najvyššiu úroveň závažnosti ochorenia).

PND skóre v ramene s BSC a PATI bolo odvodené pomocou RR z NMA. U pacientov, ktorí ukončili liečbu VUTRI/PATI, sa predpokladajú pravdepodobnostné prechody ako u pacientov s BSC. Keďže referenčnou liečbou zvolenou v NMA je liek Amvuttra, pri výpočtoch vo FEM sa použila inverzná hodnota RR (RR VUTRI vs. PATI = ■■■; RR VUTRI vs. BSC = ■■■). Prechodové pravdepodobnosti a použité RR sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 21).

Tabuľka 21: Podiel pacientov podľa zmeny skóre PND pre VUTRI, PATI a BSC

PND skóre	Počet pacientov (n=115)	Podiel pacientov (%)		
		VUTRI	PATI (RR = ■■■)	BSC (RR = ■■■)
Zlepšené	13	11,3 %	11,2 %	-
Bez zmeny	82	71,3 %	70,6 %	38,5 %
Zhoršené	20	17,4 %	18,2 %	61,5 %

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** prínos VUTRI voči PATI. Na základe výsledkov NMA, postavenia v medzinárodných odporúčaníach a terapeutickú prax konštatujeme, že VUTRI nepreukázal klinický prínos voči komparátoru PATI a pre účely tohto hodnotenia považujeme ich prínos za podobný. Podobnú účinnosť VUTRI a PATI predpokladá aj DR, ktorý okrem CUA v rámci žiadosti o kategorizovanie lieku Amvuttra doplnil aj CMA. Avšak nakoľko dodaná CMA nie je metodicky správne vykonaná, za základný scenár pokladáme CUA. V tomto scenári sme RR vs PATI upravili na hodnotu 1, čo vedie k rovnakým podielom pacientov, ktorým sa zlepší/zostane bez zmeny/zhorší PND skóre, ako má VUTRI. Nastavenie znižuje výslednú hodnotu ICUR VUTRI voči PATI o 53,5-tisíc €/ QALY.
- **Akceptujeme** prínos VUTRI voči BSC.
- **Akceptujeme** spôsob odvodovania prechodových pravdepodobností vo všetkých štádiách.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá účinok lieku len počas liečby VUTRI/PATI. Po ukončení liečby VUTRI/PATI predpokladá rovnaké riziko progresie ako v ramene s BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**:

- **Akceptujeme s neistotou** nevyprchanie prínosu u pacientov na liečbe VUTRI/PATI. Neistota spočíva v krátkom trvaní štúdie, z ktorej nie je zrejmé, či bude prínos v priebehu času rovnaký. Klinický odborník nepredpokladá pokles účinku na základe dlhodobých dát pre PATI (10 rokov), v ktorých vyprchanie prínosu liečby nebolo zaznamenané. HAS testoval scenár, v ktorom dochádzalo k lineárnej redukcii efektu liečby od 5. roka až po koniec časového horizontu, pričom nastavenie nemalo významný vplyv na výsledok [30, str. 17]. Na základe vyjadrenia odborníka a testovania scenára inštitúciou HAS pokladáme nastavenie za akceptovateľné s neistotou.
- **Akceptujeme** predpoklad rovnakého rizika progresie ochorenia ako v ramene s BSC u pacientov, ktorí ukončili liečbu.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22), ktoré sú aplikované v závislosti od PND skóre pacienta. Na odhad hodnôt utilít podľa PND skóre sa použil MMRM s použitím údajov získaných v štúdiách HELIOS-A, APOLLO DB a PATISIRAN GLOBAL OLE. Hodnoty utilít použité v MMRM boli odhadnuté prostredníctvom dotazníka EQ-5D-5L.

Vo FEM je možné nastaviť odvodzovanie kvality života na základe EQ-5D-3L, ktoré boli vypočítané z hodnôt EQ-5D-5L. V základnom scenári počíta DR s hodnotami z EQ-5D-5L. Okrem toho DR limitoval utility podľa PND skóre pomocou priemerných utilít všeobecnej francúzskej populácie s ohľadom na vek pacientov.

Disutility vplyvom AE vo FEM sú prevzaté z publikácie Sullivan et al. [31]. Všetky použité AE sú asociované s intravenóznym podaním PATI a predpokladá sa, že ich hodnota je totožná s disutilitou pri bolesti hlavy. Okrem toho je vo FEM aplikovaná disutilita spojená s cestou podania liečby, ktorá je odvodená zo štúdie Jorgensen a kol. [32]. V danej štúdii sa použila metóda kompromisu vzhľadom na čas (z angl. time-trade-off), pričom hodnoty boli v predloženom FEM lineárnym vzťahom prepočítané na dávkovanie liečiv VUTRI a PATI. Disutilita zo štúdie sa líši na základe toho, či je liečivo podávané v domácom prostredí alebo v prostredí nemocnice/ambulancie a či je podávané intravenózne alebo subkutánne. Vo FEM 100 % pacientov užíva VUTRI v domácom prostredí.

U pacientov, ktorí sú na liečbe BSC, sa v zdravotných stavoch PND II až PND IV aplikuje disutilita spojená s dysautóniou prevzatá zo štúdie Sullivan et al. [31].

Tabuľka 22: Prehľad kvality života podľa stavu vo FEM

PND skóre	Hodnota EQ-5D-5L	Hodnota EQ-5D-3L
PND 0	0,842	0,648
PND I	0,848	0,605
PND II	0,767	0,471
PND IIIA	0,655	0,339
PND IIIB	0,506	0,230
PND IV	0,286	-0,004

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

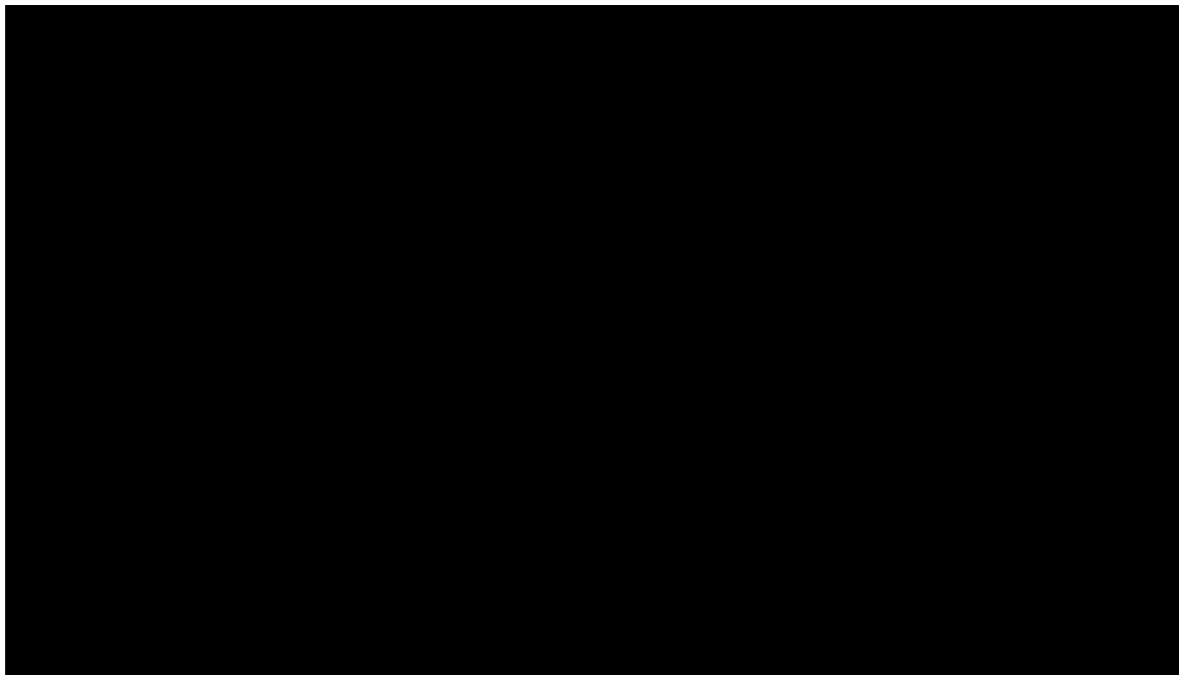
- **Neakceptujeme** použitie EQ-5D-5L hodnôt. Použitie EQ-5D-3L hodnôt namiesto EQ-5D-5L hodnôt je odporúčané agentúrou NICE [33]. Navyše toto nastavenie považujeme za klinicky plauzibilnejšie, nakoľko pri použití EQ-5D-5L hodnôt majú pacienti so skóre PND 0 nižšiu utilitu než pacienti so skóre PND I. Zápornú hodnotu v štádiu PND IV pri použití EQ-5D-3L hodnôt pokladáme za akceptovateľnú, nakoľko pacienti v tomto štádiu sú pripútaní na lôžko a majú závažné sensorické, motorické a autonómne postihnutie všetkých končatín. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR VUTRI voči BSC o 128,7-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** limitáciu utilít podľa PND skóre pomocou priemerných utilít všeobecnej francúzskej populácie. Hodnoty pre francúzsku populáciu nemusia zodpovedať hodnotám slovenskej populácie, preto je dané nastavenie klinicky nehodnoverné. Model sme preto upravili a aplikovali preferovaný metodiku podľa Ara a Brazier [34], ktorú sme aplikovali aj pri predchádzajúcich NIHO hodnoteniach. Zastúpenie mužov a žien sme prebrali zo štúdie HELIOS-A [40]. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR VUTRI voči BSC o 19,6-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** nastavenie, v ktorom 100 % pacientov užíva VUTRI v domácom prostredí. Podľa SPC musí liečivo podávať zdravotnícky pracovník. Na základe vyjadrenia klinického odborníka by bolo možné, aby liečivo VUTRI aplikoval zdravotnícky pracovník v domácom prostredí, prípadne v rajónnom zdravotníckom zariadení. Avšak dodáva, že frekvencia podávania VUTRI je totožná s potrebnou frekvenciou návštev neurologickej ambulancie, preto je pravdepodobné, že počas návštevy neurologickej ambulancie bude pacientom aplikovaný VUTRI. Z toho dôvodu sme nastavenie upravili a nastavili 100 % pacientov, ktorí užívajú VUTRI v prostredí nemocnice/ambulancie. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR VUTRI voči BSC o 2,9-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** použité disutility vplyvom AE a dysautónie. Prípadná zmena nastavení má minimálny dopad na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Akceptujeme s neistotou** použité disutility vplyvom administrácie liečiv. Neistota spočíva v použití metódy kompromisu vzhľadom na čas a v metodike použitej lineárnej regresie, kde sa na odvodenie disutility využívali 2-4 hodnoty namerané v štúdii. Neistota spočíva aj v predpoklade lineárneho vzťahu medzi jednotlivými hodnotami.

5.2.6. Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, ToT)

Vo FEM je zotrvanie na liečbe modelované 3 spôsobmi: ToT krivkami, úmrtím pacientov a progresiou ochorenia do štádia PND IV. Na odvodenie ToT kriviek boli použité dáta zo štúdie HELIOS-A. Krivky ToT zohľadňujú prerušenie liečby na základe AE, straty informácie o sledovaní pacienta alebo odvolania súhlasu pacienta. Modelovanie ToT kriviek zahŕňalo všetky štandardné rozdelenia (Weibullove, exponenciálne, log-normálne, log-logistické, gamma a Gompertzove). Parametrizácie je možné vidieť na obrázkoch nižšie (Obrázok 7, Obrázok 8). Vhodné rozdelenie DR vyberal na základe hodnôt Akaikeho Informačného kritéria (AIC) a Bayesiánskeho informačného kritéria (BIC) a vizuálneho fitu s Kaplan-Meierovými (KM) dátami zo štúdie HELIOS-A. Na modelovanie VUTRI aj PATI bolo vybrané exponenciálne rozdelenie.

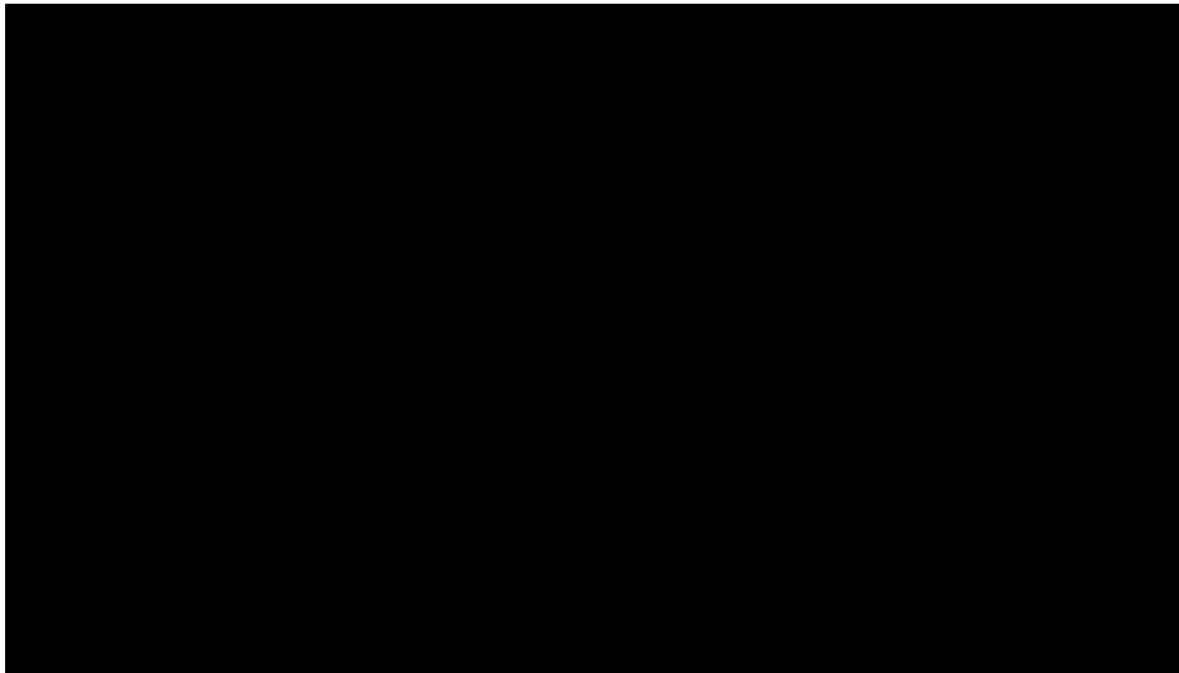
Obrázok 7: Voliteľné rozdelenia pre ToT - rameno VUTRI



Poznámka: Štandardné rozdelenia počas celého časového horizontu 40 rokov a počas prvých 5 rokov (vpravo hore)

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 8: Voliteľné rozdelenia pre ToT - rameno PATI



Poznámka: Štandardné rozdelenia počas celého časového horizontu 40 rokov a počas prvých 5 rokov (vpravo hore)

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zvolené nastavenia **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme výber exponenciálneho rozdelenia s ohľadom na najpriaznivejší štatistický fit a klinickú plauzibilitu. Neistota spočíva v krátkych KM dátach (4 časové úseky, viac pozri Obrázok 7, Obrázok 8) pre obe ramená, ktoré sú parametrizované.
- Akceptujeme nezahrnutie úmrtia do ToT krivky a ukončenie liečby u pacientov s PND skóre IV.

Jednotkové náklady na lieky

Do modelu vstupujú ročné náklady na jednotlivé liečivá. Ročné náklady na VUTRI, PATI a BSC sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). Vo FEM sa predpokladá 100 % relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity, RDI) pre všetky intervencie. DR použil nasledujúce úhrady na 1 balenie lieku a počet balení na 1 administráciu:

- VUTRI (liek Amvuttra):
 - Úhrada na 1 balenie lieku: ■■■ €/balenie za liek Amvuttra 25 mg
 - Počet balení na 1 administráciu: Predpokladá sa 1 balenie lieku na jednu administráciu liečiva.
- PATI (liek Onpattro):
 - Úhrada: ■■■ €/balenie, čo vychádza z konečnej ceny vypočítanej na základe európskej referenčnej ceny = ■■■ €/balenie (odhadnuté k februáru 2023). Predpokladá sa, že vzhľadom na používanie lieku v tzv. výnimkovom režime (v zmysle § 88 Zákona 363/2011) sa aplikuje zľava ■■■ %.
 - Počet balení na 1 administráciu: DR použil dáta zo štúdie HELIOS-A, kde bol priemerný počet balení na 1 administráciu ■■■.
- BSC: Pri BSC DR nepočítal so žiadnymi nákladmi, čo pokladá za konzervatívny predpoklad.

Tabuľka 23: Ročné náklady na lieky podľa DR

Liečivo	Dávka	Počet balení na 1 administráciu	ÚZP na balenie	ÚZP za 1 administráciu	Počet administrácií za 1 rok	Náklad/rok
VUTRI	25 mg	1	■ €	■ €	4	■ €
PATI	0,3 µg/kg	■	■ €	■ €	17,4	■ €
BSC	-	-	-	-	-	-

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** náklady za liek Onpattro, na ktoré je aplikovaná zľava ■ %.
V alternatívnom scenári počítame aj s neverejnou priemernou úhradou ZP vo výške ■ €/balenie, ktorá bola odvodená na základe dát MZ SR a NCZI, vzbieraných pomocou L (MZ SR) 2-04 formulára. Pri spomínanej úhrade je v NIHO nastavení ICUR VUTRI voči PATI vo výške ■ €/QALY pri prahovej hodnote 99 879,30 €/QALY.
- **Akceptujeme** použitý počet balení na 1 administráciu liečiva PATI.
- **Akceptujeme** použité náklady a počet balení na 1 administráciu liečiva VUTRI.
- **Akceptujeme** nezahrnutie nákladov za BSC ako konzervatívny predpoklad. Predpokladáme malý dopad na výsledok. Z nezahrnutia nákladov na BSC plynie pozitívna neistota.

Náklady na následnú liečbu

V následnej liečbe pacienti užívajú BSC. DR vo FEM nepočítal s nákladmi na BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Predpokladáme malý dopad na výsledok. Z nezahrnutia nákladov na BSC plyní pozitívna neistota.

Korekcia na polovicu cyklu

DR vo FEM aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na aplikáciu VUTRI a PATI, manažment pacientov, AE, terminálne štádium ochorenia (z angl. end of life, EoL) a jednorazové náklady na zdravotnícke pomôcky (manuálny vozík, barly, rolátor, stolička do sprchy) získal pomocou kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti Pharm-In na základe vyžiadaných tvrdých dát z NCZI a kvalitatívneho prieskumu medzi odborníkmi SR a následne cez ZKL, DRG systému a účet poistenca SR [35]. Náklady poväčšine zahŕňali špecializovanú ambulantnú starostlivosť, spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky, ústavnú zdravotnú starostlivosť, hospitalizácie, symptomatickú liečbu, rehabilitácie, náklady na AE.
- DR nepočíta s nákladmi na premedikáciu PATI a na užívanie vitamínu A počas liečby VUTRI a PATI.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Nepredpokladáme významný vplyv na výsledok pri zahrnutí premedikácie PATI a užívania vitamínu A počas liečby VUTRI a PATI.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Pri VUTRI sa aplikuje celé balenie, preto nevzniká odpad. Pri PATI použil DR priemerný počet liekoviek, ktorý počíta s nespotrebovanými zvyškami (1 liekovka = 1 balenie Onpattro).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, v ktorom sa výsledok prepočítava priamo, bez potreby zapojenia makier a výpočet sa realizuje okamžite. Model považujeme za štandardný.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model s porovnaním voči komparátorom PATI a BSC (dodaný v odpovedi na výzvu č. 1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. VUTRI je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči BSC s ICUR ■■■ €/QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 97 752,85 €/balenie.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	VUTRI	PATI	BSC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
PND 0	■■■	■■■	■■■
PND I	■■■	■■■	■■■
PND II	■■■	■■■	■■■
PND IIIA	■■■	■■■	■■■
PND IIIB	■■■	■■■	■■■
PND IV	■■■	■■■	■■■
Administrácia	■■■	■■■	■■■
Nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady			
Lieky	■■■	■■■	■■■
Administrácia liekov	■■■	■■■	■■■
Manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■
EoL	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
VUTRI vs.		PATI	BSC
Inkrementálne QALY		■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■
ICUR		■■■	■■■
Prahová hodnota - násobok *		5	10
Prahová hodnota - v € *		99 879,30	199 758,60

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Úmrtnostné tabuľky pre rok 2023;
- Podobný prínos VUTRI voči PATI v progresii ochorenia na základe PND skóre;
- EQ-5D-3L hodnoty pre utility;
- Model bez limitácie utilít pomocou priemerných utilít francúzskej populácie, nahradené metodikou podľa Ara a Brazier [34];
- 100 % pacientov užíva VUTRI v ambulantnom prostredí.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, VUTRI dosahuje ICUR voči BSC na úrovni **720 685 €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s BSC je 199 758,60 €/QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie lieku Amvuttra v indikácii dospelých pacientov s dedičnou formou transtyretínovej amyloidózy s polyneuropatiou (hATTR-PN) 1. a 2. stupňa maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 97 752,85 €. Pri uvedenej zľave je liek Amvuttra nákladovo-efektívny aj voči PATI pri použití úhrady za PATI podľa DR aj neverejnej úhrady odvodennej na základe dát MZ SR a NCZI.

Výsledok NIHO je spojený s vysokou neistotou, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 24: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	VUTRI	PATI	BSC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
PND 0	■■■	■■■	■■■
PND I	■■■	■■■	■■■
PND II	■■■	■■■	■■■
PND IIIA	■■■	■■■	■■■
PND IIIB	■■■	■■■	■■■
PND IV	■■■	■■■	■■■
Administrácia	■■■	■■■	■■■
Nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady			
Lieky	■■■	■■■	■■■
Administrácia liekov	■■■	■■■	■■■
Manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■
EoL	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
VUTRI vs.		PATI	BSC
Inkrementálne QALY		■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■
ICUR		920 €/QALY	720 685 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		5	10
Prahová hodnota - v €*		99 879,30	199 758,60

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 25: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR využíva na odvodenie disutilít vplyvom administrácie liečiv lineárny vzťah vytvorený z dát zbieraných pomocou metódy kompromisu vzhľadom na čas. Neistota spočíva v predpoklade lineárneho vzťahu medzi jednotlivými hodnotami a v použitej metodike, nakoľko sa na vytvorenie lineárneho vzťahu použili 2 – 4 hodnoty namerané v štúdií.
- DR vo FEM používa vstupný vek pacientov zo štúdie HELIOS-A, ktorý je 57,9 roka. Z vyjadrenia klinického odborníka vyplýva, že časť pacientov na Slovensku má skorší nástup ochorenia. Konštatujeme, že tieto dáta nemusia zodpovedať praxi pri dlhodobom vývoji, keďže sú ovplyvnené malým zastúpením pacientov na Slovensku. Zmena nastavenia vedie k významným zmenám v ICUR, avšak nakoľko nemáme k dispozícii lokálne dáta, ktoré by adekvátne vyhodnocovali priemerný vek nástupu včasného aj neskorého typu ochorenia, nastavenie akceptujeme s neistotou.
- Pozitívna neistota spočíva v nezahrnutí nákladov na BSC, nakoľko tento predpoklad je považovaný za konzervatívny.
- Na odvodenie prínosu liečby VUTRI a komparátorov boli použité štúdia HELIOS-A a NMA, pričom štúdia HELIOS-A aj NMA majú neistoty v internej validite (viac v časti 4.6.1). Neistota v internej validite HELIOS-A spočíva v krátkej dĺžke štúdie (18 mesiacov), ktorá je použitá na modelovanie celoživotného časového horizontu. Táto neistota je dôležitá aj pre odvodzovanie vyprchania prínosu, nakoľko nie je zrejmé, či bude prínos VUTRI/PATI v priebehu času rovnaký. Okrem toho je v štúdií vykonané nepriame porovnanie s externým ramenom zo štúdie APOLLO namiesto priameho porovnania sa s komparátorom. Neistota v internej validite predloženej NMA spočíva v tom, že NMA nedostatočne prihliadala na rozdiely medzi populáciami v použitých štúdiách a vylúčila pacientov s chýbajúcimi údajmi.
- DR odvodil zotrvanie na liečbe na základe krátkych dát zo štúdie, kde bolo zotrvanie na liečbe sledované iba v 4 časových bodoch. Tieto body sú použité na parametrizáciu zotrvania na liečbe.
- DR použil na odvodenie RR pre úmrtnosť na základe klinických štúdií, ktoré nesledovali celkové prežívanie ako ukazovateľ štúdie.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Amvuttra v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■■ mil. € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Neistota spojená s odhadom dopadu na rozpočet je nízka.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR odhadol veľkosť cieľovej populácie na základe kvalitatívneho prieskumu Pharm-In [35]. Na základe prieskumu bolo k 01.02.2024 na Slovensku dokopy 14 pacientov s hATTR-PN, pričom z nich 12 pacientov má hATTR-PN 1. a 2. stupňa. Títo pacienti mali k uvedenému dátumu rozdelenú liečbu nasledovne:

- 3 pacienti mali minimálnu symptomatológiu a ich klinický stav si v súčasnosti nevyžadoval aktívnu liečbu,
- Zvyšných 9 pacientov:
 - 4 pacienti boli na liečbe PATI vo výnimkovom režime,
 - u 3 pacientov bola žiadosť na liečbu PATI zamietnutá,
 - u 1 pacienta bola žiadosť na schválenie liečby PATI na výnimku podaná,
 - 1 pacient bol aktuálne neliečený.

DR pri analýze dopadu na rozpočet predpokladá, že po kategorizovaní lieku Amvuttra všetci pacienti prejdú na liečbu týmto liečivom (100 %-ná penetrácia trhu).

Podľa odhadu založeného na dlhodobom sledovaní výskytu ochorenia v SR v Centre pre neuromuskulárne ochorenia na neurologickom oddelení Univerzitnej nemocnice v Bratislave sa predpokladá ročný nárast 3 novodiagnostikovaní pacienti.

Ďalšie predpoklady aplikované v modeli dopadu na rozpočet:

- Kategorizácia lieku Amvuttra o predmetnú indikáciu sa predpokladá k 11/2024.
- Do analýzy boli započítané len priame náklady na liečbu, t.j. náklady spojené s výdavkami na lieky.
- Boli použité náklady na VUTRI vo výške ■■■■ €/balenie.
- Zotrvanie na liečbe sa aplikuje pomocou ToT kriviek prevzatých z farmako-ekonomického modelu prepočítaných na 1-mesačné cykly.
- Analýza bola vykonaná z pohľadu platcov zdravotnej starostlivosti.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	9	3	3	3	3	3
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	9	12	15	17	20
Spolu pacienti	9	12	15	18	20	23
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	12	3	3
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	12	15
Spolu pacienti	12	15	18
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Podrobnú diskusiu k jednotlivým aspektom predloženého modelu dopadu na rozpočet uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité zotrvanie na liečbe v modeli dopadu na rozpočet. Zotrvanie na liečbe vychádza z ToT kriviek z farmako-ekonomického modelu, ktoré zohľadňujú prerušenie liečby na základe nežiaducich udalostí, straty informácie o sledovaní pacienta alebo odvolania súhlasu pacienta. Tieto krivky nezohľadňujú prerušenie liečby z dôvodu úmrtia pacienta. Z toho dôvodu sme nastavenie upravili a aplikovali sme dáta z farmako-ekonomického modelu, ktoré zahŕňajú ToT krivky a zároveň aj mortalitu pacientov.
V modeli dopadu na rozpočet sú tieto dáta prepočítané na 1-mesačné cykly. V tomto výpočte sa v 26. cykle nachádzala chyba, ktorá spôsobovala, že v cykle bola vo výpočte aplikovaná rovnaká hodnota, ako v predchádzajúcom cykle (v 25. cykle). Model sme upravili tak, aby sa v ňom táto chyba nevyskytovala.
- **Neakceptujeme** nárazový prírastok pacientov v prvý mesiac v roku, ktorý bol aplikovaný v modeli. Počet pacientov sme rozdelili tak, aby bol ich nárast medzi cyklami v rámci jedného roka konštantný.
- **Akceptujeme s neistotou** odvedenie počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Amvuttra podľa DR. Počet aktuálne liečených pacientov s hATTR-PN bol potvrdený aj odborníkom. Neistota spočíva v odvodzovaní ročného nárastu pacientov: nakoľko je to dedičné ochorenie, nie je zrejmé, ako bude populácia v SR narastať.
- **Akceptujeme** 100 %-tnú penetráciu trhu. Nakoľko v danej indikácii nie je kategorizované žiadne liečivo, súhlasíme s predpokladom DR, že liečba liekom Amvuttra nahradí liečbu liekom Onpattro a BSC. Predpoklad potvrdil aj klinický odborník, ktorý uvádza, že nie je skupina pacientov, u ktorých by predpokladal rozdielnu efektivitu, a pacienti, ktorí momentálne užívajú PATI, prejdú na subkutánnu liečbu VUTRI.
- **Akceptujeme** zvyšné predpoklady použité v modeli dopadu na rozpočet.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Amvuttra v tretí rok vo výške ■ mil. €. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za nízku. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	9	3	3	3	3	3
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	9	12	14	16	18
Spolu pacienti	9	12	15	17	19	21
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/balenie) (hrubý dopad = čistý dopad)	■	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €/balenie) (hrubý dopad = čistý dopad)	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	12	3	3
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	11	13
Spolu pacienti	12	14	16
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €/balenie) (hrubý dopad = čistý dopad)	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €/balenie) (hrubý dopad = čistý dopad)	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos VUTRI, spojený s nižším neurologickým poškodením a lepšou kvalitou života (zistené pomocou ukazovateľov zmena v mNIS+7 skóre a Norfolk skóre oproti východiskovej hodnote). Takéto výsledky naznačujú pozitívny dopad užívania intervencie na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Predpokladáme tiež lepší bezpečnostný profil v porovnaní s PATI, konkrétne zníženie AE vplyvom administrácie liečiva.

Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie VUTRI. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Amvuttra na vzťah lekára s pacientom.

Klinický odborník nepredpokladá žiadne etické výzvy spojené s implementáciou lieku.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie liečiva VUTRI ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v kapitole 6. Počas hodnotenia sme neidentifikovali potenciálne problémy s rovnosťou.

Klinický odborník uvádza, že neschvaľovanie liečby na tzv. výnimky je etická otázka, nakoľko pri pacientoch s odloženou alebo neschválenou liečbou dochádza k progresii ochorenia a úmrtiu.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

VUTRI je podávaný zdravotníckym pracovníkom. Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti liečby amyloidózy [14]. Na základe národných aj medzinárodných odporúčaní [2, 8, 9] je na diagnostiku ochorenia potrebné potvrdenie prítomnosti mutácie v TTR géne, ktoré sa vykonáva pomocou molekulárnej diagnostiky. Liečba sa podľa indikačného obmedzenia indikuje iba v Univerzitetnej nemocnici Bratislava – Ružinov, pričom následne môže byť aplikovaná na rozličných neurologických pracoviskách. Z daných dôvodov liečivo môže predstavovať organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál.

Liečivo VUTRI je v porovnaní s PATI spojené s nižšími rizikami škody na zdraví spojenými s administráciou liečiva. Prínos liečiva v porovnaní s PATI je spojený hlavne so subkutánnou administráciou VUTRI každé 3 mesiace v porovnaní s intravenóznym podávaním PATI každé 3 týždne [12]. Nakoľko liečivá sú administrované na jednom pracovisku v rámci Slovenskej republiky, podávanie VUTRI by pre pacientov viedlo k uľahčeniu poskytovania zdravotnej starostlivosti, nakoľko častejšie podávanie liečby pri PATI je spojené s častým cestovaním za účelom podávania liečby, väčším množstvom AE z dôvodu administrácie liečiva a tým pádom ťažším zapojením sa do každodenného života.

Klinický odborník uvádza, že VUTRI je administrované lekárom centra pre neuromuskulárne ochorenia na pôde Neurologickej kliniky UN Bratislava, pričom subkutánne injekcie sa podávajú v ambulancii, resp. pacientom v domácom prostredí.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa má liečba indikovať v Univerzitetnej nemocnici Bratislava – Ružinov. Liek môže predpísať neurológ a hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Na základe vyjadrenia klinického odborníka by mal liečivo predpisovať neurológ neuromuskulárneho centra (Bratislava, Martin, Košice) u pacientov s amyloidovou TTR polyneuropatiou 1. a 2. štádia.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku sa nevieme vyjadriť k očakávaniam pacientov s hodnotenou intervenciou. Predpokladáme, že pacienti by očakávali zlepšenie najmä v oblasti obnovenia životnej vitality, zamedzenia alebo predĺženia času do progresie ochorenia a zlepšeniu kvality života.

DR predpokladá, že liečivo VUTRI nahradí liečivo PATI v liečbe hATTR v SR, viac pozri podkapitola 6.2. Predpokladáme, že časť pacientov, ktorá momentálne užíva PATI a liečba je u nich účinná, sa bude obávať prejsť na liečbu VUTRI. Tieto obavy sa pravdepodobne budú týkať najmä účinnosti novej liečby. Na druhú stranu, predpokladáme, že pacienti očakávajú menej časté cestovanie a návštevy lekárov za účelom administrácie liečiv a menej AE spojených s administráciou liečiva.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Aktuálne nie je na Slovensku štandardne hrazená liečba v hodnotenej indikácii, ktorá je odporúčaná podľa medzinárodných postupov. DR sa vo FER vyjadril, že časť pacientov je v súčasnosti liečená PATI. V minulosti bola podaná žiadosť o kategorizáciu liečiva PATI (ID konania 16029), avšak liečivo nebolo kategorizované. Liečivo PATI je hrazené zdravotnými poisťovňami na tzv. výnimku (v zmysle § 88 Zákona 363/2011), pričom časti pacientov nebola liečba na tzv. výnimku schválená. Nedisponujeme informáciami o tom, prečo bola časti pacientov terapia zamietnutá.

Zároveň predpokladáme, že pacienti, ktorí majú neurologické a pohybové problémy, môžu mať problém dochádzať na pracovisko určené na indikáciu ochorenia a na neurologické pracoviská, v ktorých má byť liečba podávaná.

Klinický odborník uvádza, že nie je rovnosť medzi zdravotnými poisťovňami, ktoré schvalujú lieky na tzv. výnimku, čo znevýhodňuje časť pacientov. Za druhú skupinu, ktorá nemá dobrý prístup k dostupným terapiám, pokladá starších pacientov s „late onset“ formou ochorenia, ktorým ochorenie vzniká okolo 70. roku života. Odborník predpokladá, že pri týchto pacientoch nie je ochota schvalovať liečbu kvôli tomu, že pri prirodzenom priebehu ochorenia sa pacienti dožijú 5 – 10 rokov, čím dosiahnu pomerne vysoký vek. Avšak upozorňuje na to, že je zásadný rozdiel, či pacienti umierajú na bežné ochorenia alebo na devastujúce ochorenie so silnými bolesťami, úplnou invalidizáciou, zápchami/hnačkami a poškodením zraku a srdca.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie UK ATTR Amyloidosis Patients' Association. Organizácia sa pre NICE vyjadrila, že s progresiou ochorenia pacienti nie sú schopní vykonávať každodenné činnosti bez podpory. Pacienti majú ťažkosti s chôdzou, pociťujú ťažkú únavu a dýchavičnosť, majú časté závraty pri zmene polohy, hnačku a iné črevné symptómy. Strata citlivosti v nohách a rukách (najmä v súvislosti s teplom, chladom a jemnou motorikou) môže ovplyvniť každodenné potreby pacientov (napr. zapínanie odevu, otváranie balíkov, atď.). Ochorenie ovplyvňuje aj psychické zdravie pacienta. Nakoľko je ochorenie dedičné, rodiny majú viacerých chorých príslušníkov, ktorí žijú s hATTR alebo na ochorenie zomreli [29, str. 134-141]. Predpokladáme, že pacienti očakávajú, že pri užívaní VUTRI sa im zlepší kvalita života v spomínaných oblastiach a budú schopnejší viac sa zapojiť do každodenného života.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky vznikajúce vplyvom užívania lieku. Okrem toho by mali byť informovaní o dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

VUTRI sa podáva dospelým pacientom. Medzi zraniteľné patientske skupiny patria pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek. Pred začatím liečby musí byť vylúčené tehotenstvo a ženy vo fertílno-mu veku musia používať účinnú antikoncepciu, a to z dôvodu, že liečba liekom Amvuttra znižuje sérové hladiny vitamínu A. Jeho nedostatok je spojený so zvýšeným rizikom malformácie plodu. Hladiny vitamínu A v sére môžu zostať znížené viac ako 12 mesiacov po poslednej dávke lieku Amvuttra [14].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

RNDr. Jana Blahová, PhD.

Ing. Milan Piroš, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: JB je prvou autorkou hodnotenia; MP je druhým autorom hodnotenia; NK poskytla supervíziu medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LS poskytol supervíziu ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Ivan Martinka, PhD.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Blahova J., Piroš M., Kralovic N., Seliga L.: Liečivo vutrisiran (Ammvuttra) na liečbu dospelých pacientov s dedičnou formou transtretinovej amyloidózy s polyneuropatiou 1. a 2. stupňa. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 67; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med* 2015; 47(8):625-38; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4720049/>
- [2] Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31; <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-31#citeas>
- [3] Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurologie pro praxi* 2013; 14(6):292-296; <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2013/06/05.pdf>
- [4] Hardell L, Holmgren G, Steen L, et al. Occupational and Other Risk Factors for Clinically Overt Familial Amyloid Polyneuropathy. *Epidemiology* 1995; 6:598-601; <https://www.jstor.org/stable/3703134>
- [5] Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(s2):S39-S48; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5271421/>
- [6] Bonaiti B, Olsson M, Hellman U, et al. TTR familial amyloid polyneuropathy: does a mitochondrial polymorphism entirely explain the parent-of-origin difference in penetrance? *Eur J Hum Genet* 2010; 18(8):948-52; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987385/>
- [7] NICE; Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis; 08/2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/resources/patisiran-for-treating-hereditary-transthyretin-amyloidosis-pdf-50216252129989>
- [8] Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte Am et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle & Nerve* 2024; 69:273-287; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.28026>
- [9] Špalek P. Hereditárna amyloidná transtyreínová polyneuropatia: klinické formy, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2020; 15(1):17-23; <https://snmo.sk/publikacie/>
- [10] Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T. European Network for TTR-FAP (ATTReUNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(Suppl 1):S14-26; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739312/>
- [11] Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, et al. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Can J Neurol Sci* 2022; 49:7-18; <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/30F749A81026FF17F23A57D82003C3EC/S0317167121000342a.pdf/canadian-guidelines-for-hereditary-transthyretin-amyloidosis-polyneuropathy-management.pdf>
- [12] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Amvuttra a jeho prílohy; ID konania 32773; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/32773>
- [13] Prieskum Pharm-In, Ondrušová M, Bónová M, Vándor Svidová S. Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s hereditárnou transtyreínovou amyloidózou s polyneuropatiou a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu vutrisiranom; neverejný prieskum, 2024.
- [14] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Amvuttra; použité v 03/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_sk.pdf
- [15] EMA; Orphan designation for treatment of transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR amyloidosis); použité v 03/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2026>
- [16] NICE; Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis; 02/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/resources/vutrisiran-for-treating-hereditary-transthyretinrelated-amyloidosis-pdf-82613619404485>
- [17] SÚKL; konanie k lieku Amvuttra, spisová značka SUKLS49084/2024; použité v 03/2024; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis& idspis=784489256
- [18] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Onpattro; použité v 03/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_sk.pdf
- [19] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hražené z verejného zdravotného poistenia v SR (nczisk.sk); použité v 04/2024; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

- [20] Clinicaltrials.gov; HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis); použité v 04/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759379?term=NCT03759379&rank=1>
- [21] Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023; 30(1):1-9; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35875890/>
- [22] Clinicaltrials.gov; APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis; použité v 04/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01960348?term=NCT01960348&rank=1>
- [23] Adams D, Suhr OB, Dyck PJ et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* 2017; 17:181; <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0948-5#citeas>
- [24] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:11-21; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716153>
- [25] EMA; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Assessment report: Amvuttra; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [26] Obici L, Polydefkis M, Gonzales-Duarte A, et al. HELIOS-A: 9-Month Results from the Randomized Treatment Extension Period of Vutrisiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. Presented at: Associazione Italiana Sistema Nervoso Periferico (ASNP), Naples, Italy, May 25–27, 2023; <https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2023/05/HELIOS-A-9-Month-Results-from-the-Randomized-Treatment-Extension-Period-of-Vutrisiran-in-Patients-with-Hereditary-Transthyretin-Mediated-Amyloidosis-with-Polyneuropathy.pdf>
- [27] EMA; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on clinical trials in small populations; 2006; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
- [28] AOTMiT; Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji; Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania Opracowanie analityczne; použité v 06-07/2024; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/1_Amvuttra_reoptr.pdf
- [29] NICE; Single Technology Appraisal: Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID5074]; Committee papers; použité v 04-07/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/evidence/committee-papers-pdf-11374647229>
- [30] HAS; Avis économique: Amvuttra (vutrisiran): Amylose héréditaire à transthyréline; použité v 06-07/2024; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/amvuttra_25042023_avis_economique.pdf
- [31] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011 Nov-Dec;31(6):800-4; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422468/>
- [32] Jørgensen TK, Worbes-Cerezo M, et al. Preferences for Route of Administration, Frequency and Location – A Time-Trade-Off Study in the United Kingdom General Population. [Poster], ISPOR 20th Annual European Congress. Glasgow, Scotland
- [33] NICE; NICE health technology evaluations: the manual; 10/2023; <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741>
- [34] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010; 13(5):509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [35] Prieskum Pharm-In, Ondrušová M, Bónová M, Vándor Svidová S. Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s hereditárnou transtyretynovou amyloidózou s polyneuropatiou a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu vutrisiranom. Bratislava, 2024.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníka alebo odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo vutrisiran (Ammvutra) na liečbu dospelých pacientov s dedičnou formou transtyreťínovej amyloidózy s polyneuropatiou 1. a 2. stupňa.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Ivan Martinka, PhD.
Názov organizácie	Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov
Pracovná pozícia	Neuroológ, vedúci Centra pre neuromuskulárne ochorenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Konzultant poradného výboru súvisiace s komparátormi štúdie patisiran a inotersen, spolupráca na farmako-ekonomickom modeli lieku vutrisiran, platené prednášky, dotácie na konferenciu
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Relevantné klinické ukazovatele sú stabilizácia resp. zlepšenie klinického stavu vyjadrené neurologickým vyšetrením a klinickou škálou NIS7+. Zároveň je dôležité aj subjektívne hodnotenie pacienta a zlepšenie, resp. stabilizácia stavu vyjadrená v dotazníkoch kvality života (napr. QOL 25 DN) 2. Keďže sa jedná o závažné, bez liečby neúprosne progredujúce ochorenie, základom liečby je stabilizácia stavu a zastavenie progresie. Preto prvým zásadným cieľom je minimálne stabilizácia hodnôt v klinických škálach a dotazníkoch kvality života. Každé zlepšenie je len vítaným bonusom pre pacienta aj pre lekára 3. V porovnaní s liečivami tafamidis a inotersen má jednoznačne vutrisiran klinický prínos, lebo je účinnejší ako obe spomínané liečivá. Navyše na rozdiel od inotersenu (Tegsedil) nie sú nutné kontroly krvného obrazu a renálnych parametrov. V porovnaní s patisiranom je rovnako účinný. Ale

	<p>zásadným prínosom je kvalita života pre pacienta, pretože patisiran sa podáva každé 3 týždne cestou intravenózne infúzie. Podanie je nutné realizovať v centre, pričom niektorí pacienti musia cestovať aj cca. 200 kilometrov. Aje nutné podávať premedikáciu. Vutrisiran sa podáva cestou subkutánnej injekcie každé 3 mesiace bez premedikácie, čo prináša neporovnateľne väčší komfort pre pacienta.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. Aktuálne by mohlo byť nastavených asi 12 pacientov. Z toho štyria pacienti užívajú patisiran (Onpattro), perspektívne by sme ich previedli na s.c. liečbu. Ostatní zatiaľ nemali nastavenú liečbu, nebola schválená príslušnou ZP.</p> <p>2. Ani na základe dostupnej literatúry nemáme vedomosť, že v skupine pacientov s transtyretínovou polyneuropatiou boli pacienti s vyššou či nižšou účinnosťou. Vutrisiran blokuje uniformne tvorbu transtyretínu aj nemutovaného aj mutovaného bez ohľadu na typ mutácie, preto nie je predpoklad, že by u niektorých pacientov bola rozdielna efektívnosť</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nemáme indikácie off label, pre ktoré by bol vutrisiran používaný</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. V prípade hATTR môže dominovať kardiologické postihnutie, ale bo neurologické postihnutie. Tak sa dostáva pacient postupne buď k neurológovi s prejavmi polyneuropatie alebo kardiológovi s prejavmi zlyhania srdca, resp. náhodne zistenou hypertrofiou srdca. Následne po vylúčení bežných príčin polyneuropatie bývajú pacienti obvykle odoslaní do neuromuskulárneho centra. V rámci dif. dg. U progresujúcej axonálnej polyneuropatie nejasného pôvodu zrealizujeme v rámci dif. dg. Aj molekulárno-genetické vyšetrenie TTR génu</p> <p>2. Používajú sa lieky ako patisiran, ktorý je mechanizmom účinku a efektívnosťou porovnateľný s vutrisiranom, je vyvinutý rovnakým výrobcom. Líšia sa len tým, že vutrisiran je stabilnejší a viazaný na iný transportér, preto sa podáva raz za 3 mesiace a subkutánne, na rozdiel od patisiranu, ktorý sa podáva raz za 3 týždne i.v. Ďalšou možnosťou je antisense oligonukleotid inotersen, ktorý je o niečo menej účinný ako vutrisiran/patisiran, navyše zaťažený pomerne závažnými komplikáciami, hlavne rozvoja nefropatií vrátane ťažkých glomerulonefritíd a trombocytopenií. Treťou možnosťou je tafamidis (Vyndaqel) 20 mg, ktorý je však najmenej účinný, nezastavuje, skôr len spomaľuje progresiu. U pacientov s dominantným kardiologickým postihnutím je kategorizovaný tafamidis (Vyndaqel) v dávke 61 mg. V dohľadnej dobe očakávame schválenie od EMA v prípade eplotersenu, ktorý je účinnejší a bezpečnejší antisense oligonukleotid ako inotersen. To je kauzálna terapia, potom sa používa symptomatická liečba neuropatickej bolesti, obštipácie, zvracania, retencie moču, zlyhávania srdca a pod.</p> <p>3. Neexistujú u nás ŠDTP, u nás je príliš malý počet pacientov</p> <p>4. Vutrisiran spolu s patisiranom sú najúčinnějšími možnosťami liečby. Ale u pacientov nižšieho veku s rozvojom príznakov okolo 30 rokov veku a perspektívou prežitia 5-7 rokov je vhodné od začiatku voliť intenzívnu liečbu vedúcu k masívnemu potlačeniu produkcie defektného transtyretínu a zastaveniu progresie ochorenia, resp. zlepšeniu príznakov</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Podávané liečivo ako aj patisiran a inotersen administruje lekár centra pre neuromuskulárne ochorenia na pôde Neurologickej kliniky UN Bratislava, s.c. injekcie sa podávajú cestou našej ambulancie, resp. pacientom v domácom prostredí, patisiran cestou stacionára našej kliniky. Tafamidis sa užíva perorálne v domácom prostredí</p>
Etické a organizačné aspekty	

H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, predovšetkým pacienti zdravotnej poisťovne Dôvera, ktorá priam militantne a až nepochopiteľne odmieta liečbu registrovanými nekategorizovanými liekmi na hATTR vrátane najlacnejšieho tafamidisu. Druhou skupinou vo všeobecnosti sú pacienti staršieho veku s late onset formou, so vznikom okolo 70. roku života, kde pravdepodobne nie je ochota schvalovať liečbu kvôli tomu, že sa pacienti pri prirodzenom priebehu dožijú 5-10 rokov, čím dosiahnu pomerne vysoký vek. Ale je zásadný rozdiel či zomierajú na bežné ochorenia ako iní ľudia v ich veku, alebo na devastujúce ochorenie s krutými bolesťami, úplnou invalidizáciou, zápchami/hnačkami, poškodením zraku a srdca.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Implementácia lieku neprináša etické výzvy. Liečba hATTR a hlavne jej neschvaľovanie je samostatnou etickou kapitolou, nakoľko vieme že odložením/neschválením liečby sú pacienti prakticky odsúdení na úmrtie, nakoľko choroba bez liečby bez výnimiek progreduje až do úmrtia.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liečivo by mal predpisovať neurológ neuromukulárneho centra (Bratislava, Martin, Košice) u pacientov s amyloidovou TTR polyneuropatiou 1. a 2. štádia
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Myslím, že som relevantné problémy pomenoval vyššie • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • Vutrisiran predstavuje najúčinnjšiu liečbu hATTR, ktorá je zatiaľ dostupná • Je nutné ho indikovať čo najskôr v priebehu choroby, ideálne v období konverzie asymptomatického nosičstva na klinicky manifestné ochorenie. Pri indikácii v takomto štádiu možno dosiahnuť, že pacienti budú viesť dlhé roky prakticky normálny život • Vutrisiran je vhodný na liečbu pacientov akéhokoľvek veku • Je výhodnejší z hľadiska kvality života a compliance pre pacienta- podáva sa subkutánne, raz za tri mesiace, bez nutnosti pravidelných laboratórnych testov a podávania premedikácie 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva VUTRI v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 03.05.2024	Dátum odpovede: 30.05.2024	
Doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti VUTRI voči komparátoru BSC a zároveň aktualizovať FEM a model dopadu na rozpočet.	DR doplnil výsledky a predložil aktualizované FEM a model dopadu na rozpočet.	Odpoveď akceptujeme.
Dodanie NMA s popisom použitej metodiky a výsledkov, ktorá porovnáva účinnosť a bezpečnosť VUTRI voči PATI a PCB.	DR doplnil NMA so všetkými náležitosťami.	Odpoveď akceptujeme.
Dodanie výsledkov pre ukazovateľ zmena PND skóre v porovnaní s PCB zo štúdie APOLLO a doplnenie porovnania PND skóre medzi ramenami VUTRI a PATI.	DR doplnil výsledky zmena PND skóre so všetkými náležitosťami.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 24.06.2024	Dátum odpovede: 02.07.2024	
Doplnenie informácie, aká bola priemerná hmotnosť pacientov v štúdiu HELIOS-A a APOLLO.	DR doplnil informáciu, aký bol priemerný počet liekoviek v štúdiách HELIOS-A a APOLLO v celkovej a francúzskej populácii.	Odpoveď neakceptujeme, DR nedodal žiadanú informáciu. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v podkapitole 5.2.6.
Vysvetlenie, akým spôsobom boli odvodené disutility vplyvom administrácie liečiv.	DR doplnil publikáciu, z ktorej boli odvodené disutility vplyvom administrácie liečiv.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie informácie, či bolo v štúdiu HELIOS-A v oboch ramenách povolené užívať paliatívnu a podpornú liečbu.	DR doplnil informáciu, že pacienti v štúdiu mohli užívať základnú terapiu.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie funkcie tlačidla „Update cost-effectiveness frontier“ na karte Results vo FEM.	DR objasnil funkciu tlačidla.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie indikačného obmedzenia: 1. a 2. stupeň polyneuropatie.	DR potvrdil informáciu, že stupeň uvedený v indikačnom obmedzení sa vzťahuje na klasifikáciu ochorenia pomocou FAP štádia.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie výberu PND skóre na modelovanie účinnosti VUTRI voči komparátorom.	DR objasnil výber PND skóre na modelovanie účinnosti.	Odpoveď akceptujeme. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v podkapitole 5.2.3.