Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Hodnotenie
L245

Liečivo vutrisiran (Amvuttra) na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo hereditárnou (variantnou) transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou

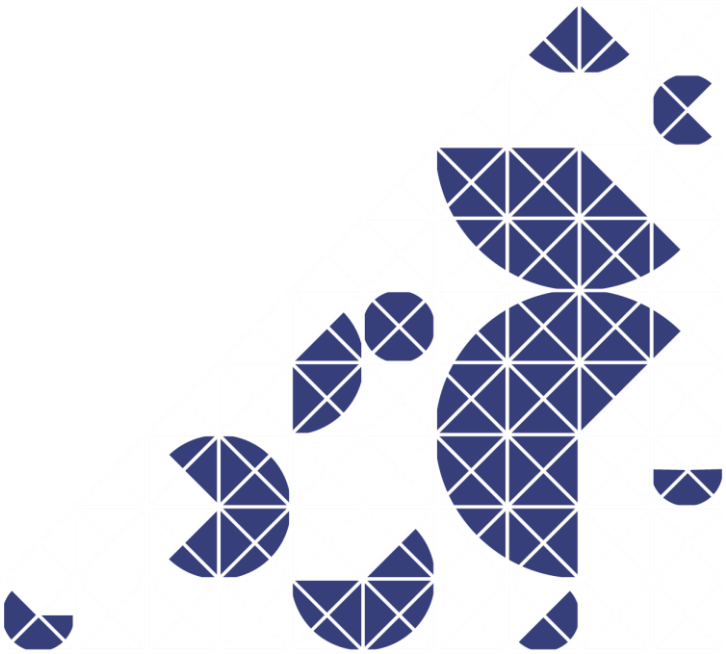
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
39360

ATC skupina:
N07XX18

ŠÚKL kód:
2040E



Publikované dňa:
27.10.2026

Link:
https://niho.sk/publikovane-projekty/

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Amvuttra v indikácii liečba transtyretínovej amyloidózy divokého typu (wild-type) alebo dedičnej transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM), ktorí sú v triedach I – III vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA (z angl. New York Heart Association), **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [redacted] € za balenie, čo zodpovedá [redacted] % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 60 283 € a zľave [redacted] % oproti požadovanej výške úhrady vo výške [redacted] €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.
- **Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia (IO) podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený tučným písmom):**

  „Hradená liečba je indikovaná na liečbu transtyretínovej amyloidózy divokého typu (wild-type) alebo dedičnej transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM), ktorí sú v triedach I – III vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania podľa NYHA (New York Heart Association). **Liečba nie je hradenou liečbou po zlyhaní iného lieku zo skupiny terapií modifikujúcich ochorenie.“**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Navyše odporúčame zvážiť úpravu IO lieku Amvuttra aj o nasledujúce skutočnosti:

- Zosúladenie IO lieku Amvuttra s IO liekov Beyonttra a Vyndaqel, tak aby aj liek Amvuttra bol indikovaný pacientom v triedach NYHA I – II.
- Doplnenie kritérií pre ukončenie liečby. Liečba vutrisiranom je ukončená v prípade, že je u pacienta zistený niektorý z uvedených klinických stavov:
  - Pretrvávajúci pokles eGFR pod 25 ml/min/1,73m^2, preukázaný opakovaním meraním.
  - Iné závažné ochorenie s prognózou prežitia do 12 mesiacov.
  - Progresia pacienta do štádia s funkčnou triedou NYHA III alebo IV.[1]“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Transtyretínová amyloidóza (ATTR, z angl. Transthyretin Amyloidosis) je charakteristická hromadením extracelulárnych amyloidných fibrilárnych štruktúr (konkrétne transtyretín; TTR) v myokarde srdca. Za normálnych podmienok sa TTR vyskytuje v sére ako tetramér, zložený zo štyroch identických monomérov. V prípade ATTR dochádza k disociácii týchto tetramérov na monoméry a oligoméry, ktoré majú silnú tendenciu vytvárať ťažko rozpustné alebo úplne nerozpustné agregáty, ktoré sa ukladajú do medzibunkového priestoru buniek srdca. Najčastejším klinickým prejavom ATTR spojenej s kardiomyopatiou (ATTR-CM) je progresívne srdcové zlyhávanie komplikované arytmiami a poruchami prevodového systému. Z hľadiska etiológie rozlišujeme dve hlavné formy a to hereditárnu (dedičnú) ATTR (hATTR) a ATTR divokého typu (wtATTR, z angl. wild-type Transthyretin Amyloidosis) Medián prežívania od stanovenia diagnózy u neliečených pacientov je približne 2,6 roka pri hATTR-CM a 3,6 roka pri wtATTR-CM. V súčasnosti je na Slovensku dostupná liečba stabilizátormi TTR (liečivo tafamidis a akoramidis[2]).

[1] Relevantné len v prípade zúženia IO lieku Amvuttra na NYHA I– II.

[2] V priebehu hodnotenia lieku Amvuttra bolo zverejnené právoplatné rozhodnutie o zaradení lieku Beyonttra (ID konania 36648) do zoznamu kategorizovaných liekov v indikácii na liečbu dospelých pacientov s wtATTR-CM, ktorí sú vo funkčnej triede NYHA I – II.

- Hodnotený liečebný režim:
  - **VUT =** vutrisiran
    Liek Amvuttra má status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product).

- Komparátorom je režim:
  - **TAFA** = tafamidis (liek Vyndaqel)

V priebehu hodnotenia intervencie (VUT) bolo zverejnené právoplatné rozhodnutie o kategorizácii lieku Beyonttra (ID konania 36648) v indikácii na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou, ktorí sú v triedach I – II vo funkčnej klasifikácii NYHA. Liečivo akoramidis (liek Beyonttra) však nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko v čase podania žiadosti intervencie (VUT) nebolo zverejnené právoplatné rozhodnutie o jeho kategorizácii. Na základe Metodickej príručky sú za komparátory považované tie liečebné intervencie, ktoré majú právoplatné rozhodnutie o kategorizovaní v čase podania žiadosti hodnotenej intervencie.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **VUT nepreukázal prínos v liečbe pacientov s wtATTR-CM a hATTR-CM v porovnaní s TAFA v oblasti klinickej účinnosti a bezpečnosti.** Predložené nerandomizované porovnanie podskupín VUT a TAFA v monoterapii v rámci klinickej štúdie HELIOS-B s úpravou rozdielov východiskových charakteristík pomocou IPTW (z angl. Inverse Probability of Treatment Weighting) analýzy neposkytuje dôkaz o superiorite VUT voči TAFA. **Pre účely hodnotenia považujeme VUT a TAFA z pohľadu účinnosti a bezpečnosti za podobné.**

- **Mortalita:** V primárnom **kompozitnom ukazovateli úmrtia z akýchkoľvek príčin a opakovaných kardiovaskulárnych udalostí nebol prínos liečby VUT voči TAFA preukázaný**. V 36. mesiaci bola zaznamenaná aspoň jedna z týchto udalostí u [redacted] pacientov v podskupine VUT monoterapie a [redacted] pacientov v podskupine TAFA monoterapie. Pomer rizík (HR, z angl. Hazard Ratio) bol **0,83**; 95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. Confidence Interval) 0,54 – 1,29, pričom **rozdiel** medzi podskupinami **nebol štatisticky významný**.

  V sekundárnom ukazovateli celkového prežívania v zaslepenej fáze štúdie HELIOS-B **(OS**, z angl. overall survival), ktoré bolo hodnotené ako čas do úmrtia z akýchkoľvek príčin, **nebol prínos liečby VUT voči TAFA preukázaný**. V 42. mesiaci bola zaznamenaná aspoň jedna udalosť u [redacted] pacientov v podskupine VUT monoterapie a [redacted] pacientov v podskupine TAFA monoterapie. Pomer rizík (**HR**, z angl. hazard ratio) OS bol **0,81**; 95 % CI 0,5 – 1,34 , pričom **rozdiel** medzi podskupinami **nebol štatisticky významný**.

- **Morbidita:** V surogátnom sekundárnom ukazovateli **závažnosti symptómov srdcového zlyhania (hodnotenej prostredníctvom zmeny alebo zachovania funkčnej triedy NYHA) nebol prínos liečby VUT voči TAFA preukázaný.** V 30. mesiaci zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B dosiahlo stabilný alebo zlepšený zdravotný stav v rámci funkčnej triedy NYHA [redacted] pacientov v podskupine VUT monoterapie a [redacted] pacientov v podskupine TAFA monoterapie. Pomer šancí (**OR**, z angl. Odds Ratio) dosiahnutia sledovaného ukazovateľa bol u pacientov v podskupine VUT monoterapie [redacted] v porovnaní s podskupinou TAFA v monoterapii ([redacted]).

- **Kvalita života**: prínos v kvalite života hodnotený prostredníctvom dotazníka **EQ-5D-5L** pri liečbe VUT voči TAFA považujeme za **nepreukázaný**, [redacted] Kvalitu života pri liečbe VUT a komparátorom považujeme na základe výsledkov IPTW analýzy štúdie HELIOS-B za podobnú.

- **Bezpečnosť:** vzhľadom na obmedzené výsledky komparatívnej bezpečnosti VUT a TAFA v podskupinách s monoterapeutickou liečbou v štúdii HELIOS-B **považujeme bezpečnosť VUT a TAFA za podobnú.**

- **Kľúčovou limitáciou štúdie HELIOS-B** je, že nebola navrhnutá na priame (z angl. head-to-head) porovnanie účinnosti a bezpečnosti VUT a TAFA. Porovnanie uvedených liečob preto vychádza z post-hoc analýzy nerandomizovaných monoterapeutických podskupín s využitím IPTW analýzy, pri ktorej nemožno garantovať férové porovnanie uvedených podskupín a úplné vylúčenie reziduálneho

skreslenia vplyvom porovnávania nerandomizovaných dát. **Interná validita** je obmedzená rôznou dĺžkou predštudijnej expozície pacientov liečivami VUT a TAFA , povoleným súbežným podávaním TAFA s VUT v priebehu štúdie (tzv. TAFA drop-in) a obmedzenými výsledkami komparatívnej bezpečnosti, ktoré vychádzajú z naivného porovnania podskupín. V rámci **externej validity** je problematické súbežné podávanie TAFA a VUT, ktoré nezodpovedá medzinárodným odporúčaniam a klinickej praxi na Slovensku. Prenositeľnosť výsledkov môže zároveň obmedzovať odlišné zastúpenie pacientov v jednotlivých funkčných triedach NYHA a rozdielny podiel mužov a žien v porovnaní s populáciou pacientov v slovenskej klinickej praxi.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Amvuttra pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- DR v žiadosti predložil analýzu užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis). V predloženom modeli DR dosiahlo liečivo VUT voči komparátoru TAFA ICUR vo výške [redacted] €/QALY pri prahovej hodnote 243,5-tisíc €/QALY, inkrementálne náklady vo výške [redacted] € a inkrementálne prínosy vo výške [redacted] QALY.
- **Vzhľadom na nepreukázaný prínos v účinnosti, bezpečnosti a kvalite života predpokladáme podobnosť liečob VUT a TAFA preferujeme typ farmakoekonomickej analýzy vo forme analýzy minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimisation Analysis)**. Pri vypnutí prínosov v účinnosti a bezpečnosti v predloženom modeli DR dosiahlo liečivo VUT voči komparátoru TAFA ICUR inkrementálne náklady vo výške [redacted] €.

  V modeli predloženom DR po vypnutí prínosov v účinnosti a bezpečnosti sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje VUT inkrementálne náklady voči TAFA vo výške [redacted] €.
- **Aby bol liek Amvuttra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej** úhrade vo verejnej lekárni vo výške 60 283 € a zľavu [redacted] % voči požadovanej úhrade vo výške [redacted] €.

  Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je predpoklad podobnej účinnosti a bezpečnosti VUT a TAFA.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti nastaveniu DR modelu pri vypnutí všetkých prínosov. Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

  Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:
  - Zapracovanie dôvernej úhrady pre TAFA ([redacted] €).
  - Zapracovanie odpadu k nákladom na TAFA podľa NIHO (zmena má zanedbateľný vplyv na výsledok).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Amvuttra (hrubý dopad = náklady na liek Amvuttra) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [redacted] € a čistý dopad liečby liekom Amvuttra vo výške [redacted] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu populácie pacientov vhodných na liečbu v súčasnosti a budúcnosti, vzhľadom na nedostupnosť spoľahlivých epidemiologických údaj pre Slovensko.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

NIHO **podmieňuje** kategorizáciu lieku Amvuttra zúžením IO na 1. líniu liečby modifikujúcej priebeh ochorenia (DMT, z angl. Disease Modifying Therapy) dospelých pacientov s ATTR-CM divokého typu a dedičnou ATTR-CM. DR bol prostredníctvom Výzvy na opravu č. 1 požiadaný o objasnenie podávania VUT v rámci 2. a vyššej (2+) línie liečby ATTR-CM. NIHO na základe odpovede DR na Výzvu na opravu č. 1. a vzhľadom na nedostatok klinických

dôkazov o účinnosti sekvenčnej terapie ATTR-CM podmieňuje kategorizáciu lieku Amvuttra úpravou IO tak, aby zahŕňalo iba 1. líniu liečby ATTR-CM, t. j. liečba nie je hradená po zlyhaní iných DMT na liečbu ATTR-CM.
NIHO **navrhuje zvážiť** zúženie cieľovej populácie na populáciu pacientov vo funkčnej triede NYHA I – II. V súčasnosti je liečbu TAFA možné indikovať pacientom s funkčnou triedou NYHA I – II. V procese hodnotenia lieku Amvuttra došlo k zúženiu cieľovej populácie v IO pre komparátor Vyndaqel (TAFA) na populáciu pacientov vo funkčnej triede NYHA I – II. Zúženie IO TAFA nastalo z dôvodu kategorizácie lieku Beyonttra (liečivo akoramidis) tiež v populácii NYHA I – II v rovnakej indikácii. Zúženie IO pre DMT liečivá reflektuje predpoklad klinických odborníkov o najväčšom očakávanom klinickom prínose u pacientov v skorších štádiách ochorenia ATTR-CM (t. j. NYHA I – II). Zosúladenie populácií v rámci IO intervencie a komparátora zabezpečí jednotné vymedzenie cieľovej populácie pre liečbu ATTR-CM a umožní konzistentné nastavenie podmienok použitia jednotlivých liečiv v rámci predmetnej indikácie.

NIHO ďalej **navrhuje zvážiť** doplnenie IO **o kritérium ukončenia liečby** v súlade s českým Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), Českou kardiologickou spoločnosťou ČLS JEP a Kanadskou agentúrou pre lieky (CDA-AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada), a to v nasledovných prípadoch:

- Ukončenie liečby VUT u pacientov s pretrvávajúcim poklesom odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR, z angl. estimated Glomerular Filtration) pod 25 ml/min/1,73m^2, ktorý je preukázaný opakovaným meraním, nakoľko pretrvávajúci pokles eGFR naznačuje zhoršenú funkciu obličiek u pacienta a poukazuje na dlhodobé narušenie filtračnej schopnosti obličiek, pričom takýto vývoj má progresívny charakter. U tejto populácie nie sú dostupné žiadne údaje o účinnosti, čo potvrdil odborník D oslovený NIHO, a v rámci predloženého klinického dôkazu boli títo pacienti zo štúdie vylúčení.
- Ukončenie liečby VUT v prípade diagnostikovania iného závažného ochorenia s očakávanou prognózou prežitia kratšou ako 12 mesiacov, keďže v takýchto prípadoch už nemožno predpokladať relevantný klinický prínos dlhodobej liečby.
- Ukončenie liečby VUT pri progresii pacienta do funkčnej triedy NYHA III – IV. Cieľom je odstrániť nejasnosti týkajúce sa pokračovania liečby VUT v prípade progresie do pokročilejších štádií ochorenia, ak bola liečba iniciovaná v súlade s IO u pacienta vo funkčnej triede NYHA I – II. Uvedené kritérium o ukončení liečby je v tomto znení relevantné len v prípade zúženia cieľovej populácie na populáciu vo funkčnej triede NYHA I – II.

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 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.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia 2
Obsah 5
Použité skratky 7
Časový priebeh hodnotenia 9
Informácie o dokumente 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. Oslovení odborníci a pacientske organizácie 14
2.4. Metodické limitácie 14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi 16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) 16
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) 19
3.3. Opis intervencie (B0001) 21
3.4. Registrácia technológie (A0020) 21

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021) ... 22
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) ... 22
3.7. Relevantné komparátory (B0001) ... 24
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory ... 25
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti ... 27
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti ... 27
4.2. Výsledky účinnosti ... 34
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti ... 36
4.4. Výsledky bezpečnosti ... 37
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu ... 38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti ... 42
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013) ... 42
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006) ... 47
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) ... 50
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet ... 52
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO ... 52
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty ... 57
7.1. Etická analýza ... 57
7.2. Organizačné aspekty ... 58
7.3. Sociálno-pacientske aspekty ... 59
7.4. Právne aspekty ... 60
8. Zdroje ... 61
9. Apendix ... 64
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov ... 64
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov ... 67
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov ... 74
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov ... 74
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie ... 74
9.6. Komunikácia s ďalšími stranami ... 75

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia ... 11
Tabuľka 2: NYHA klasifikácia srdcového zlyhávania ... 18
Tabuľka 3: Štandardne používané liečebné režimy v 1. línii liečby dospelých pacientov s ATTR-CM ... 25
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií ... 27
Tabuľka 5: Popis jednotlivých ramien a podskupín populácie v zaslepenej fáze štúdie HELIOS-B ... 29
Tabuľka 6: Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie HELIOS-B ... 31
Tabuľka 7: Porovnanie demografických a klinických charakteristík jednotlivých podskupín pacientov v štúdii HELIOS-B pred a po vážení v rámci IPTW analýzy ... 33
Tabuľka 8: Výsledky primárneho kompozitného ukazovateľa ACM a výskyt opakovaných KV udalostí v podskupinách monoterapie VUT a monoterapie TAFA v rámci zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B z IPTW analýzy ... 35
Tabuľka 9: Výsledky ukazovateľa zmeny alebo zotrvania v triede NYHA v podskupinách monoterapie VUT a TAFA z IPTW analýzy ... 35
Tabuľka 10: Výsledky údajov o kvalite života získané v rámci dotazníka EQ-5D-5L z IPTW analýzy ... 36
Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti v pôvodnom základnom scenári predloženom DR - informatívne ... 48
Tabuľka 12: Výsledky nákladovej efektívnosti v novom základnom scenári predloženom DR ... 49
Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu ... 50
Tabuľka 14: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty ... 50
Tabuľka 15: Odvodenie počtu pacientov liečených liekom Vyndaqel na základe spotrebovaných balení ... 54
Tabuľka 16: Predikcia počtu liečených pacientov podľa NIHO ... 54
Tabuľka 17: Odvodenie počtu PBVL pacientov podľa NIHO ... 55
Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie pre liek Amvuttra podľa NIHO ... 55
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky ... 55

Obrázky

Obrázok 1: Patofzyiológia ATTR 17
Obrázok 2: Schéma liečby podľa ESC 2021 20
Obrázok 3: Schéma liečby ATTR podľa ACC 2026 21
Obrázok 4: Dizajn štúdie HELIOS-B 28
Obrázok 5: Domény v rámci dotazníka KCCQ 30
Obrázok 6: Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdii HELIOS-B 32
Obrázok 7: Kaplan-Meierove krivky prežívania do 42. mesiaca štúdie HELIOS-B v podskupinách VUT monoterapia a TAFA monoterapia po IPTW 34
Obrázok 8: Zhrnutie nežiaducich účinkov pozorovaných v štúdii HELIOS-B 37
Obrázok 9: Incidencia závažných nežiaducich udalostí na základe údajov klinickej štúdie HELIOS-B pre podskupiny VUT a TAFA v monoterapii 38
Obrázok 10: Štruktúra farmakoekonomického modelu 43

Použité skratky

6-MWT	6-minútový test chôdze (z angl. 6-Minute Walk Test)
ACC	Americká kardiologická spoločnosť (z angl. American College of Cardiology)
ACE	Angiotenzín konvertujúceho enzýmu (z angl. Angiotensin-Converting Enzyme),
ACM	Úmrtie z akýchkoľvek príčin (angl. All-Cause Mortality)
AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
AL amyloidóza	Amyloidóza ľahkých reťazcov (z angl. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
ATTR	Transtyretínová amyloidóza (z angl. Transthyretin Amyloidosis)
ATTR-CM	Transthyretínová amyloidná kardiomyopatia (z angl. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy)
ATTR-PN	Transtyretínová amyloidóza s polyneuropatiou
BSC	Najlepšia podporná liečba (z angl. Best Supportive Care)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost Minimisation Analysis)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost Utility Analysis)
DMT	Liečba modifikujúca ochorenie (z angl. Disease-Modifying Therapy)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá pracovná skupina (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
eGFR	Odhadovaná glomerulárna filtrácia (z angl. estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
ESC	Európska kardiologická spoločnosť (z angl. European Society of Cardiology)
EÚ	Európska Únia
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
EuroQol	z angl. Euro Quality of Life

FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
hATTR	hereditárna transtyretínová amyloidóza
HDP	Hrubý domáci produkt
HFpEF	srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (z angl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction)
HIV	Vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. human immunodeficiency virus)
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
HTx	Transplant srdca (z angl. Heart Transplant)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
INR	Medzinárodný normalizovaný pomer (z angl. international normalized ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IPTW	Stabilizované váženie podľa inverznej pravdepodobnosti liečby (z angl. inverse probability of treatment weighting)
IQR	Medzikvartilové rozpätie (z angl. Interquartile Range)
ITC	Nepriame porovnanie (z angl. Indirect Treatment Comparison)
ITT	z angl. Intention To Treat
IU	Medzinárodný jednotka (z angl. Internation Unit)
KAR	Kardiológ
KCCQ	z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KV	Kardiovaskulárne
LVAD	Mechanická podpora ľavej komory (z angl. Left Ventricular Assist Device)
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
mRNA	Mediátorová RNA (z angl. Messenger RNA)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NAC	Národné centrum pre amyloidózu (z angl. National Amyloidosis Centre)
NCT	z angl. National Clinical Trial Number
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	Neurológ
NICE	Anglický 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
NT-proBNP	Sérový N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu (z angl. N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
NÚSCH	Národný ústav srdcových a cievnych chorôb
NYHA	Newyorská srdcová asociácia (z angl. New York Heart Association)
OLE	Otvorená predĺžená fáza štúdie (z angl. Open Label Extension)
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PND	z angl. Polyneuropathy Disability Score
PO	Preskripčné obmedzenie
PP	Prechodová pravdepodobnosť
PSC	Portugalská kardiologická spoločnosť (z angl. Portuguese Society of Cardiology)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)

RISC	z angl. RNA-induced silencing complex
SEA	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)
siRNA	Malá interferujúca ribonukleová kyselina (z angl. Small interfering Ribonucleid Acid)
SMD	Štandardizované rozdiely priemerov (z angl. Standardized Mean Differences)
SMR	Štandardizovaný pomer úmrtnosti (z angl. Standardized Mortality Ratio)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
SÚSCH	Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TAFA	Tafamidis
TTNFTD	Čas do ukončenia liečby z nefatálnych príčin (z angl. Time to Non-fatal Treatment Discontinuation)
TTR	Transtyretín
UK	Spojené kráľovstvo (z angl. United Kingdom)
ULN	Horná hranica normy (z angl. Upper Limit of Normal)
USA	Spojené štáty americké (z angl. Unites States of America)
VAS	Vizuálno-analógová stupnica
VÚSCH	Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb
VUT	Vutrisiran
VZP	Verejné zdravotné poistenie
wtATTR	transtyretínová amyloidóza divého typu (z angl. wild-type ATTR)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZS	Zdravotný stav

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	28.03.2026
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	21.07.2026 - 19.08.2026 (20.07.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 19.08.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	27.10.2026
Trvanie hodnotenia	184 dní

Informácie o dokumente

Autori
Mgr. Terézia Zajičková, PhD.
Mgr. Katarína Bratka Gáliková
Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: TZ je prvou autorkou hodnotenia; KBG dohliadala na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	MUDr. Milan Luknár, PhD.
	Odborníčka B:	MUDr. Marcela Danková, PhD.
	Odborník C:	MUDr. Ivan Rybár
	Odborník D:	MUDr. Miroslav Gbúr

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Zajičková T., Bratka Gáliková K., Grajcarová L.: Liečivo vutrisiran (Amvuttra) na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo hereditárnou (variantnou) transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou. Štandardné hodnotenie lieku číslo L245; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológií v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych 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® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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 č. 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (**P**opulation)	
	Diagnóza: • Transtyretínová amyloidóza divého typu alebo dedičná transtyretínová amyloidóza s kardiomyopatiou • MKCH–10[3]: E85.0; E85.2; E85.4; E85.8; I42.88; I43.1 **Indikácia podľa EMA[4]:** • Dospelí pacienti s transtyretínovou amyloidózou divého typu (z angl. wild-type Transthyretin Amyloidosis) alebo dedičnou transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM, z angl. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy). **Indikačné obmedzenie požadované držiteľom registrácie:** • Dospelí pacienti s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo dedičnou transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM), ktorí sú v triedach I-III vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania podľa NYHA (z angl. New York Heart Association). • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica, vo Východoslovenskom ústave srdcových chorôb, Košice, Fakultnej nemocnici Nitra, Univerzitnej nemocnici Martin a Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. • Hradená liečba sa môže aplikovať na kardiologických pracoviskách a pracoviskách vnútorného lekárstva. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: KAR (kardiológ).
Intervencia (**I**ntervention)	
	Vutrisiran (VUT) • VUT je dvojvláknová malá interferujúca ribonukleová kyselina (siRNA, z angl. small interfering ribonucleid acid), ktorá sa špecificky zameriava na mediátorovú RNA (mRNA) kódujúcu transtyretín (TTR). Naviazaním na cieľovú mRNA v hepatocytoch a jej následnou degradáciou prostredníctvom RISC komplexu (z angl. RNA-induced silencing

[3] MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

[4] EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	complex) dochádza k zníženiu syntézy TTR v pečeni, čo vedie k poklesu sérových hladín TTR – proteínu zodpovedného za tvorbu amyloidových fibríl pri ATTR-CM. • Odporúčaná dávka je 25 mg podávaná subkutánne jedenkrát za 3 mesiace.
Komparátor (**C**omparator)	
	Tafamidis (TAFA)
Ukazovatele (**O**utcomes)	
○ Klinická účinnosť	**Mortalita** • **Celkové prežívanie** (OS, z angl. Overall Survival) sledované ako úmrtie z akýchkoľvek príčin • **Kompozitný ukazovateľ úmrtia z akýchkoľvek príčin a opakujúcich sa kardiovaskulárnych udalostí** **Morbidita** • **Zmena alebo zachovanie funkčnej triedy NYHA** (z angl. New York Heart Association) **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D a dotazníky špecifické pre ochorenie KCCQ
○ Bezpečnosť	**Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:** • 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 **Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.**
Dizajn štúdií (**S**tudy design)	
○ Klinická účinnosť	**Randomizované kontrolované štúdie (RCTs, z angl. Randomized Clinical Trials) a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu *Ak nie sú dostupné, tak:* • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. Evidence-Based Medicine)
○ Bezpečnosť	**RCTs a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ACC[5], ESC [6]a PSC[7].
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO č. 14 [1], č. 67 [2] a č. 175 [3].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE[8], SÚKL[9], CDA-AMC[10]).

[5] ACC z angl. American College of Cardiology
[6] ESC z angl. European Society of Cardiology
[7] PSC z angl. Portuguese Society of Cardiology
[8] NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.
[9] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.
[10] CDA-AMC z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila 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.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 4.6.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 4.6.2026 oslovení zástupcovia Slovenskej kardiologickej spoločnosti a hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre kardiológiu. Zároveň boli oslovení odborníci zo špecializovaných centier (Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb v Banskej Bystrici a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb v Košiciach). Do hodnotenia sa zapojili traja odborníci zo špecializovaných centier a jeden zástupca odbornej spoločnosti. Dvaja odborníci nám odpovedali na cielené upresňujúce otázky formou emailu.

Pacientska organizácia Slovenská aliancia zriedkavých chorôb bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 4.6.2024. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začiernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. 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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). 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 hradeným 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. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začiernenie 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

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?
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 [2, 3, 4]

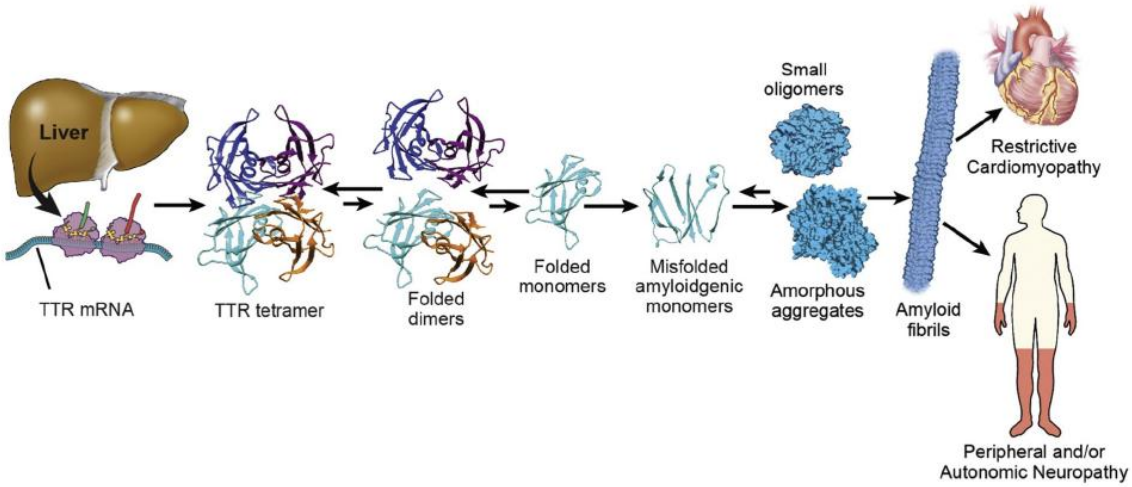
Srdcová amyloidóza je závažné a progredujúce ochorenie, ktoré je charakteristické akumuláciou extracelulárnych amyloidných fibrilárnych štruktúr v myokarde. Ku klinicky relevantnému postihnutiu srdca môžu viesť v zásade dva typy amyloidóz: systémová amyloidóza z ľahkých reťazcov imunoglobulínov, tzv. AL amyloidóza (z angl. Light Chain A) a transtyretínová amyloidóza.

- **AL amyloidóza** je najčastejšie diagnostikovanou formou amyloidózy v rozvinutých krajinách. Dochádza pri nej k abnormálnej produkcii ľahkých reťazcov imunoglobulínu κ či λ a k multiorgánovému postihnutiu, kde okrem srdca (asi 20 % pacientov) sú najčastejšie postihnuté obličky, pečeň, periférny a autonómny nervový systém.
- **Transtyretínová amyloidóza** (ATTR, z angl. Transthyretin Amyloidosis) je závažné, progresívne, systémové a smrteľné ochorenie spôsobené destabilizáciou a rozpadom transtyretínu (TTR). TTR je tetramerický plazmatický proteín, ktorý je prakticky výlučne syntetizovaný v pečeni a ktorého funkciou je transport tyroxínu a vitamínu A. Pri tomto ochorení sa disociované monoméry TTR nesprávne zložia a agregujú vo forme amyloidných fibríl a ukladajú sa v extracelulárnom priestore tkanív, čo vedie k vzniku kardiomyopatie, symptómom zlyhávania srdca, vrátane dyspnoe, závratov, synkopy a ortostatickej hypotenzie.

Pri ATTR sa rozlišujú dva hlavné klinické fenotypy:

- **ATTR s polyneuropatiou** (ATTR-PN) – vzniká v dôsledku ukladania amyloidových fibríl v periférnom a autonómnom nervovom systéme, čo vedie k poruchám senzitivity, motorickej dysfunkcii a autonómnym symptómom vrátane gastrointestinálnej či kardiálnej dysfunkcie;
- **ATTR s kardiomyopatiou** (ATTR-CM) – je charakterizovaná ukladaním amyloidových fibríl v myokarde, čo vedie k progresívnemu zhrubnutiu a stuhnutiu srdcového svalu, rozvoju reštriktívnej kardiomyopatie a srdcového zlyhávania.

Obrázok 1: Patofzyiológia ATTR



ATTR = transtyretínová amyloidóza; TTR = transtyretín

[4]

Z hľadiska etiológie rozlišujeme dve hlavné formy ATTR-CM:

- **hereditárna amyloidóza** (hATTR) – autozomálne dominantné dedičné ochorenie podmienené mutáciami v TTR géne, ktoré sa klinicky manifestuje ako senzomotorická polyneuropatia, amyloidová kardiomyopatia, či ako kombinácia obidvoch a tvorí 10 % ATTR;
- **ATTR amyloidóza divokého typu** (wtATTR, z angl. wild-type ATTR) – nie je spôsobená mutáciou v géne TTR, ale ukladaním normálneho, nemutovaného TTR, ktorý sa s vekom stáva náchylnejší na nestabilitu, nesprávne skladanie a tvorbu amyloidových fibríl. Presný mechanizmus, prečo sa to udeje len u niektorých ľudí, nie je úplne objasnený. Postihuje prevažne srdce a tvorí 90 % ATTR. Wild-type ATTR býva často prítomná u osôb so srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (prevalencia 13 %), ďalej u osôb, ktoré podstúpili náhradu aortálnej chlopne pre pokročilú aortálnu stenózu (prevalencia 16 %), u osôb s bilaterálnym syndrómom karpálneho tunela alebo u osôb so spinálnou lumbálnou stenózou. Klinicky sa prejavuje vo vyššom veku (> 60 rokov), väčšinou u mužov. Extrakardiálne prejavy, ako spomínaný bilaterálny syndróm karpálneho tunela alebo spinálna stenóza, môžu predchádzať manifestácii kardiomyopatie. Súčasné poznatky ukazujú, že k manifestácii wtATTR môže dôjsť už v piatej dekáde života a postihnuté môžu byť aj ženy.

Presná incidencia a prevalencia ATTR-CM nie sú zatiaľ jednoznačne stanovené. V USA bola pre rok 2022 incidencia ATTR-CM odhadnutá na 12,7/1 000 000 obyvateľov a prevalencia na 41,1/1 000 000 obyvateľov [5]. V severských krajinách sa prevalencia diagnostikovanej ATTR-CM v roku 2018 pohybovala od 1,4 /100 000 obyvateľov v Dánsku po 5/100 000 obyvateľov vo Švédsku, pričom vo všetkých sledovaných krajinách bol zaznamenaný postupný nárast prevalencie v priebehu času [6].

Z hľadiska hodnotenia je relevantný typ ochorenia ATTR-CM divokého typu a hereditárna ATTR-CM.

Rizikové faktory ochorenia [1, 4, 7, 8]

Rizikové faktory spojené s rozvojom ATTR-CM zahŕňajú genetické predispozície, vyšší vek, pohlavie a etnický pôvod. Významným rizikovým faktorom je rodinná anamnéza ochorenia, pretože dedičné formy ATTR-CM sú spôsobené mutáciami v géne TTR. Doteraz bolo identifikovaných viac ako 130 patogénnych variantov génu TTR, pričom na vznik ochorenia postačuje prítomnosť jednej mutovanej alely. Medzi najčastejšie mutácie spájané s kardiálnou formou amyloidózy patria Val122Ile, Thr60Ala, Val30Met, Leu111Met a Ile68Leu. Jednotlivé mutácie vykazujú výrazné geografické a etnické rozdiely vo výskyte, ako aj rozdielnu penetranciu a vek nástupu ochorenia. Vek predstavuje ďalší významný rizikový faktor. Najmä pri wtATTR-CM, ktorá vzniká bez prítomnosti patogénnej mutácie génu TTR, sa za hlavné predispozičné faktory považujú práve vyšší vek a procesy súvisiace so starnutím organizmu. Ochorenie sa najčastejšie diagnostikuje u osôb starších ako 60 rokov a predpokladá sa,

že s pribúdajúcim vekom rastie náchylnosť transtyretínových tetramérov na nesprávne skladanie (z angl. misfolding), čo vedie k tvorbe amyloidových depozitov v srdcovom tkanive. ATTR-CM sa častejšie diagnostikuje u mužov, pričom ženy bývajú zvyčajne diagnostikované vo vyššom veku. Napriek rozdielom vo výskyte však štúdie nepreukázali významné rozdiely v prognóze alebo priebehu ochorenia medzi mužmi a ženami. Rozdiely v diagnostike môžu súvisieť s genetickými faktormi, vplyvmi prostredia a hormonálnymi rozdielmi medzi pohlaviami. Dôležitú úlohu zohráva aj etnický pôvod, pričom výskyt jednotlivých patogénnych variantov génu TTR vykazuje výraznú geografickú variabilitu. Zvýšené riziko bolo zaznamenané najmä u osôb afrického pôvodu, keďže mutácia Val122Ile, ktorá je najčastejšou mutáciou génu TTR v Spojených štátoch amerických, sa vyskytuje približne u 4 % Afroameričanov a až u 5 % populácie západnej Afriky. Naopak mutácia Val30Met je najčastejšia v Portugalsku, Japonsku, Švédsku a Brazílii. V niektorých oblastiach Mexika bola navyše opísaná zvýšená frekvencia mutácie Ser50Ala. K rozvoju amyloidózy môžu prispievať aj chronické zápalové a autoimunitné ochorenia, ktoré podporujú tvorbu amyloidových depozitov.

Závažnosť a symptómy [1, 4]

ATTR-CM je závažné, progredujúce a život skracujúce ochorenie, ktoré vedie k postupnému zhoršovaniu štruktúry a funkcie myokardu, rozvoju srdcového zlyhávania a významnému poklesu kvality života pacientov. V súčasnosti nie je plne vyliečiteľné, dostupná liečba môže len spomaliť progresiu, zmierniť symptómy a predĺžiť prežívanie, najmä ak je nasadená včas. V počiatočných štádiách sa ochorenie prejavuje najmä nešpecifickými symptómami, ako sú únava, znížená tolerancia fyzickej záťaže a mierna dýchavičnosť. S progresiou ochorenia dochádza k rozvoju závažnejších stavov, ktoré sa prejavujú najmä závažným srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF, z angl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction), poruchami srdcového rytmu, predovšetkým fibriláciou predsiení a atrioventrikulárnymi blokádami, ortostatickou hypotenziou a postupným zhoršovaním funkčnej kapacity pacienta. Symptómy sú prevažne pretrvávajúce a progresívne, výrazne obmedzujú fyzickú aktivitu, sebestačnosť, pracovnú schopnosť a v pokročilých štádiách aj bežné denné činnosti. Časté sú aj nekardiálne prejavy, ako syndróm karpálneho tunela, polyneuropatia či poruchy sluchu, ktoré ďalej znižujú kvalitu života. Ochorenie má významný psychosociálny dopad, vrátane úzkosti, depresie a záťaže pre rodinu. Bez liečby, ktorá by modifikovala priebeh ochorenia, vedie ATTR-CM k predčasnému úmrtiu. Analýzy pacientov vo Veľkej Británii preukázali, že medián prežívania u neliečených pacientov od stanovenia diagnózy je približne 2,6 roka. U pacientov s hATTR-CM (variantnou) je medián prežívania približne 2,5 – 3 roky, zatiaľ čo pri wtATTR-CM dosahuje v priemere 3,5 – 4 roky, hoci v niektorých kohortách sa udáva až 5 rokov. Prognózu ochorenia ovplyvňuje najmä včasnosť diagnostiky, typ amyloidózy (wild-type alebo hereditárna forma), konkrétna genetická mutácia, morfológia amyloidových fibríl, ako aj vek pacienta a prítomnosť komorbidít. Nepriaznivý priebeh a vyššie riziko mortality sú spojené s progresiou srdcového zlyhávania, zvyšovaním hodnôt biomarkerov, najmä sérového N-terminálneho prohormónu mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP, z angl. N-terminal pro-brain natriuretic peptide) a troponínu, poklesom renálnych funkcií, zhoršením funkčnej kapacity a kvality života.

Klasifikácia podľa tried Newyorskej srdcovej asociácie (NYHA, z angl. New York Heart Association) sa využíva na hodnotenie funkčného stavu pacientov na základe úrovne fyzickej aktivity, ktorá vyvoláva symptómy srdcového zlyhávania a je **základným meradlom závažnosti ochorenia** pri počiatočnom hodnotení a priebežnom sledovaní pacientov so srdcovým zlyhávaním, vrátane srdcového zlyhávania spôsobeného ATTR-CM, a má prognostický význam pre úroveň kvality života a mortalitu (t. j. vyššie triedy sú spojené s horšou prognózou prežitia a horšou kvalitou života) [9]. Klasifikácia podľa NYHA je uvedená v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: NYHA klasifikácia srdcového zlyhávania

NYHA trieda	Kritériá
I	Žiadne obmedzenia fyzickej aktivity. Bežná fyzická aktivita nespôsobuje nadmernú únavu, palpitácie alebo dýchavičnosť.
II	Mierne obmedzenie fyzickej aktivity. Pohodlné v pokoji. Bežná fyzická aktivita má za následok únavu, búšenie srdca, dýchavičnosť alebo bolesť na hrudníku.
III	Výrazné obmedzenie fyzickej aktivity. Pohodlné v pokoji. Menej ako bežná aktivita spôsobuje únavu, búšenie srdca, dýchavičnosť alebo bolesť na hrudníku.
IV	Príznaky srdcového zlyhania v pokoji. Akákoľvek fyzická aktivita spôsobuje ďalšie ťažkosti.

NYHA = *New York Heart Association*

[9]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Pre liečbu ATTR-CM sú dostupné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC, z angl. European Society of Cardiology) z roku 2021 [10] (Obrázok 2), odporúčania Americkej kardiologickej spoločnosti (ACC, z angl. American College of Cardiology) z roku 2026 [11] (Obrázok 3) a odporúčania portugalskej kardiologickej spoločnosti (PSC, z angl. Portuguese Society of Cardiology) z roku 2025 [12]. Na Slovensku nie sú vypracované národné štandardné postupy pre liečbu ATTR-CM [13] a liečba ATTR-CM sa riadi medzinárodnými odporúčaniami ESC čo potvrdila aj odborníčka B oslovená NIHO.

Podľa vyššie uvedených medzinárodných odporúčaní je liečba rozdelená na dve základné stratégie. Liečba modifikujúca ochorenie (DMT, z angl. Disease-Modifying Therapy) má za cieľ spomaliť progresiu ochorenia a zameriava sa na kľúčové etapy procesu amyloidogenézy. Zároveň môže byť pacientom podávaná aj symptomatická liečba, ktorá sa zameriava na manažment srdcového zlyhávania, prevenciu a liečbu arytmií a porúch vedenia vzruchov, ako aj na riešenie chlopňových abnormalít u vhodných pacientov.

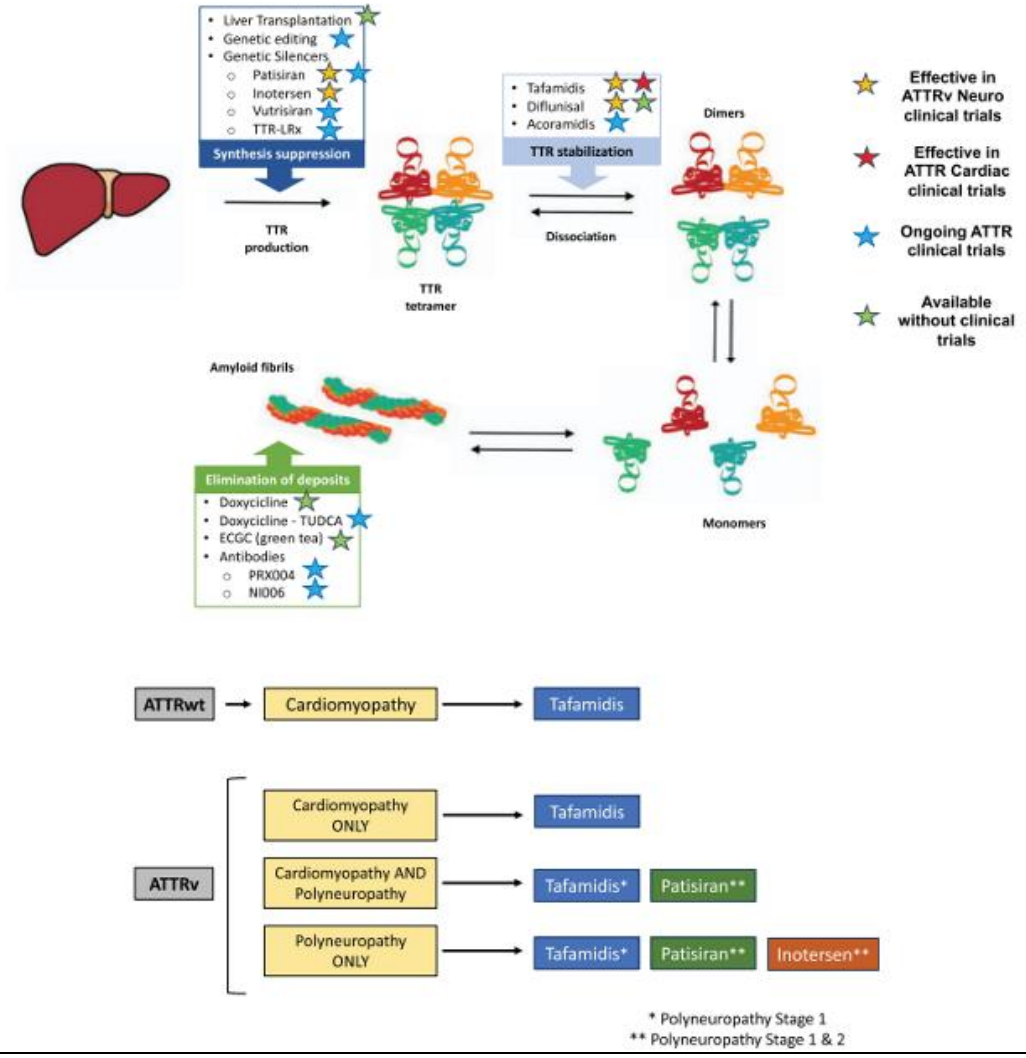
Liečba modifikujúca ochorenie:

- Tlmenie syntézy TTR (z angl. TTR gene-silencing) – znižuje produkciu TTR v pečeni pomocou technológií využívajúcich ribonukleové kyseliny, ako napríklad malé interferujúce RNA (siRNA, z angl. small-interfering RNA)
    - **Vutrisiran –** je odporúčaný najmä u pacientov v NYHA triede I – II, u ktorej bol preukázaný najväčší benefit, pričom jeho použitie sa má zvážiť u pacientov s NYHA III. Odporúčaná dávka je 25 mg subkutánne každé tri mesiace, pričom zároveň je odporúčaná suplementácia vitamínom A.
- Stabilizácia TTR tetraméru – stabilizátory sa viažu na tetramér TTR v mieste väzby pre tyroxín a zabraňujú tak jeho disociácii na amyloidogénne monoméry.
    - **Tafamidis (TAFA)** – je odporúčaný najmä u pacientov v NYHA triede I – II, u ktorej bol preukázaný najväčší benefit, pričom jeho použitie sa má zvážiť u pacientov s NYHA III. Odporúčaná dávka tafamidisu je 61 mg/deň perorálne alebo 80 mg/deň perorálne pre tafamidis meglumín.
    - **Akoramidis (AKO)**– je odporúčaný najmä u pacientov v NYHA triede I – II, u ktorej bol preukázaný najväčší benefit, pričom jeho použitie sa má zvážiť u pacientov s NYHA III. Odporúčaná dávka akoramidisu je 712 mg 2x denne perorálne, resp. 800 mg 2 x denne pre akoramidis hydrochlorid.

Podporná symptomatická liečba pacientov so srdcovou amyloidózou zahŕňa manažment srdcového zlyhávania, arytmií, porúch vedenia vzruchu, tromboembolických komplikácií a závažnej aortálnej stenózy. Farmakologická liečba je prispôsobená individuálnym potrebám pacienta a môže zahŕňať podávanie antiarytmík, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE, z angl. Angiotensin-Converting Enzyme), beta-blokátorov, antikoagulancií a diuretík. V závislosti od klinického stavu môže byť indikované aj vykonanie elektrokardioverzie, implantácia kardiostimulátora alebo kardiodefibrilátora, prípadne zavedenie zariadenia na mechanickú podporu srdca.

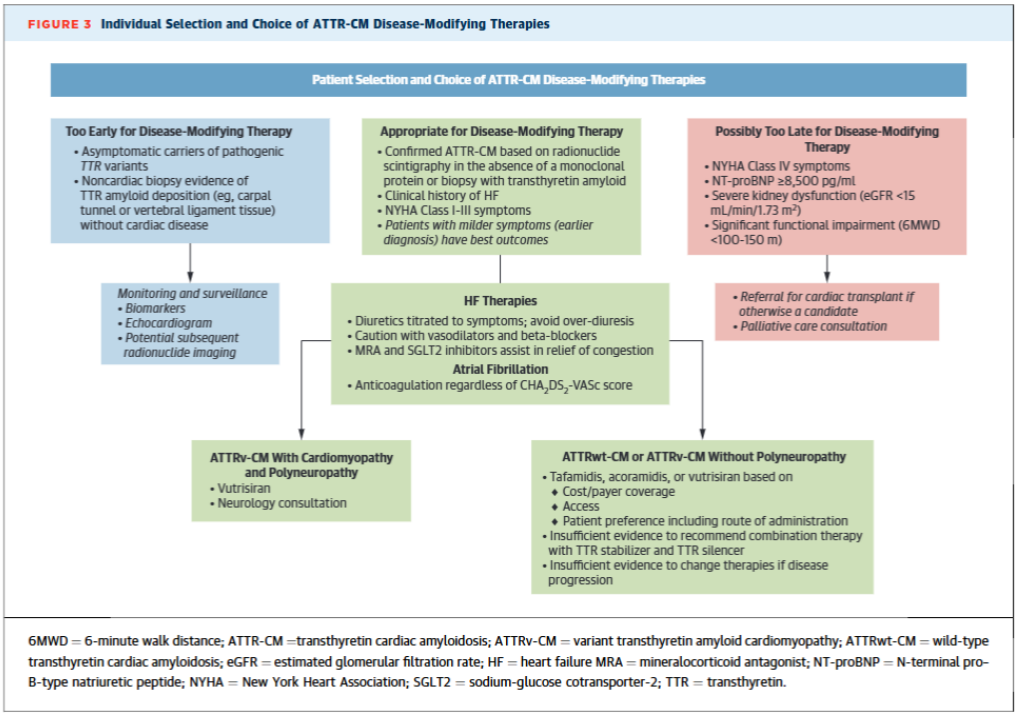
Pri pokročilom srdcovom zlyhávaní (NYHA IV) je možná úvaha o náhrade srdca pri splnení aktuálnych indikácií na zaradenie na čakaciu transplantačnú listinu.

Obrázok 2: Schéma liečby podľa ESC 2021



[10]

Obrázok 3: Schéma liečby ATTR podľa ACC 2026



[11]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

DR uvádza, že v súčasnosti je liečba pacientov s ATTR-CM na Slovensku založená najmä na podávaní lieku Vyndaqel (TAFA), ktorý patrí medzi stabilizátory TTR. Podľa vyjadrenia odborníkov oslovených DR približne [redacted] % pacientov v 1. línii liečby je liečených TAFA v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (BSC, z angl. Best Supportive Care). Podiel pacientov, ktorí sú liečení iba BSC predstavuje približne [redacted] %. BSC predstavuje symptomatickú liečbu zameranú na manažment srdcového zlyhávania a arytmií a podporu kvality života, pričom jej cieľom je zmierňovanie príznakov a komplikácií ochorenia, avšak nespomaľuje jeho progresiu.

Odborníčka B oslovená NIHO poznamenala, že v súčasnosti neexistuje jasne stanovená následná línia liečby ATTR-CM – t. j. po zlyhaní 1. línie sa pokračuje v symptomatickej terapii. Pri pokročilom srdcovom zlyhávaní je možná úvaha o náhrade srdca pri splnení indikácií a vylúčení kontraindikácií na zaradenie na čakaciu listinu na transplantáciu.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Vutrisiran (liek Amvuttra) je chemicky stabilizovaná dvojvláknová siRNA, ktorá sa špecificky zameriava na mediátorovú RNA potrebnú pre vznik TTR proteínu. Vutrisiran (VUT) 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. Držiteľ registrácie (DR) vo farmakoekonomickom rozbore uvádza dávkovanie VUT v súlade so súhrnom charakteristickým vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics).

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Amvuttra má status lieku určeného na liečbu ojedinelého ochorenia (z angl. orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [14].

Indikácia podľa SPC:
Amvuttra je indikovaná na liečbu transtyretínovej amyloidózy divého typu (wild-type Transthyretin Amyloidosis) alebo dedičnej transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM) [15].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Na Slovensku je liek Amvuttra kategorizovaný v indikácii liečba 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 Univerzitnej nemocnici Bratislava – Ružinov. Hradená liečba sa môže aplikovať na neurologických pracoviskách.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnou poisťovňou.
Preskripčné obmedzenie: NEU [16].

DR uviedol, že liek Amvuttra nie je v indikácii ATTR-CM hradený v rámci osobitného spôsobu úhrady (tzv. „výnimkový režim“) podľa § 88, Zákona č. 363/2011 Z. z.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje úhradu za balenie lieku Amvuttra 25 mg (injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, sol inj, subkutánne použitie) vo výške [redacted] €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške [redacted] z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne vo verejnej lekárni 60 282,81 €/balenie.

Európska komisia pridelila lieku Amvuttra status orphan [14], avšak liek nespĺňa ďalšie podmienky pre uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa ustanovenia § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:
„Hradená liečba je indikovaná na liečbu transtyretínovej amyloidózy divokého typu (*wild-type*) alebo dedičnej transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM), ktorí sú v triedach I-III vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania podľa NYHA (*New York Heart Association*).

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica, vo Východoslovenskom ústave srdcových chorôb, Košice, Fakultnej nemocnici Nitra, Univerzitnej nemocnici Martin a Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. Hradená liečba sa môže aplikovať na kardiologických pracoviskách a pracoviskách vnútorného lekárstva.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnou poisťovňou.

Preskripčné obmedzenie: KAR (kardiológ) [4]

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

- Navrhované znenie IO je v súlade s terapeutickou indikáciou uvedenou v SPC lieku Amvuttra a je zúžené o podmienku začatia liečby u pacientov, ktorí sú v triedach I – III vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA. Napriek uvedenému však odporúčame zvážiť ďalšie zúženie cieľovej populácie na populáciu pacientov vo funkčnej triede NYHA I – II. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:
    - V procese hodnotenia lieku Amvuttra došlo k zúženiu cieľovej populácie v IO pre komparátor Vyndaqel (TAFA) na populáciu pacientov vo funkčnej triede NYHA I – II [17]. Zúženie IO TAFA nastalo z dôvodu kategorizácie lieku Beyonttra (liečivo akoramidis) tiež v populácii NYHA I – II v rovnakej indikácii [18]. Zúženie IO pre liečivá modifikujúce ochorenie reflektuje predpoklad klinických odborníkov o najväčšom očakávanom klinickom prínose u pacientov v skorších štádiách ochorenia ATTR-CM (t. j. NYHA I – II). Zosúladenie populácií v rámci IO intervencie

a komparátora zabezpečí jednotné vymedzenie cieľovej populácie pre liečbu ATTR-CM a umožní konzistentné nastavenie podmienok použitia jednotlivých liečiv v rámci predmetnej indikácie. Pre kontext uvádzame, že liek Beyonttra nie je komparátorom v hodnotení lieku Amvuttra (podrobne diskutované v časti 3.8.)

- Pre populáciu pacientov vo funkčnej triede NYHA IV nie sú dostupné žiadne údaje o účinnosti a v rámci predloženého klinického dôkazu boli títo pacienti zo štúdie vylúčení. Nedostatočné údaje o účinnosti liečby VUT u týchto pacientov potvrdil odborník D oslovený NIHO a klinickí odborníci pre CDA-AMC [25]. Klinický odborník C uviedol, že pacientov vo funkčnej triede NYHA IV považuje za nevhodných na liečbu VUT. Medzinárodné odporúčania ACC [11] uvádzajú, že u pacientov s triedou NYHA IV môže byť neskoro na dosiahnutie významného prínosu z DMT vzhľadom na pokročilé štádium zlyhávania srdca.
- SPC lieku Amvuttra uvádza, že o použití VUT u pacientov s triedou IV podľa NYHA a u pacientov, ktorí sú súčasne v triede III podľa NYHA a štádiu III podľa Národného centra pre amyloidózu (NAC, z angl. National Amyloidosis Centre), sú k dispozícii len obmedzené údaje. Ak však u pacientov liečených VUT dôjde k progresii do týchto štádií, uvedené údaje naznačujú, že môžu v liečbe pokračovať [15].
- Odborné odporúčania uvádzajú, že liečivá modifikujúce ochorenie (medzi ktoré patrí aj VUT) sú odporúčané najmä u pacientov v NYHA triede I – II, u ktorej bol preukázaný najväčší benefit. Odporúčania uvádzajú, že ich použitie sa má zvážiť u pacientov s NYHA III. Podrobnejšie popísané v časti 3.2.1.

- Odporúčanie podmieňujeme úpravou (zúžením) IO na 1. líniu liečby dospelých pacientov s ATTR-CM, t. j. liečba nie je hradenou liečbou po zlyhaní iného lieku zo skupiny stabilizátorov transtyretínu v súlade s predchádzajúcim hodnotením NIHO lieku Beyonttra č. 175 [3]. DR nepredložil dôkaz o účinnosti VUT v prípade sekvenčného podávania s TAFA. DR bol prostredníctvom Výzvy na opravu č. 1 požiadaný o doplnenie žiadosti o relevantný komparátor vo forme najlepšej podpornej liečby v 2. línii a vyššie. DR neposkytol požadované výsledky z dôvodu, že nepredpokladá sekvenčné podávanie DMT liečob (VUT → TAFA, TAFA → VUT) v klinickej praxi. NIHO na základe odpovede DR na Výzvu na opravu č. 1. požaduje úpravu IO tak, aby zahŕňalo iba pacientov v 1. línii liečby ATTR-CM.

- Navrhujeme zvážiť doplnenie IO o kritérium ukončenia liečby VUT v nasledovných prípadoch:
  - Ukončenie liečby VUT u pacientov s pretrvávajúcim poklesom odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR, z angl. estimated Glomerular Filtration) pod 25 ml/min/1,73m^2, ktorý je preukázaný opakovaním meraním:
    - Pretrvávajúci pokles eGFR naznačuje zhoršenú funkciu obličiek u pacienta a poukazuje na dlhodobé narušenie filtračnej schopnosti obličiek, pričom takýto vývoj má progresívny charakter. U tejto populácie pacientov nie sú dostupné údaje o účinnosti, nakoľko v rámci predloženého klinického dôkazu boli pacienti s eGFR pod 30 ml/min/1,73m^2 zo štúdie vylúčení [32].
    - Za relevantnú považujeme aj skutočnosť, že samotný DR vo svojej žiadosti predloženej SÚKL navrhol ukončenie liečby pri poklese renálnych funkcií (t. j. eGFR pod 25 ml/min/1,73m^2). Tento prístup bol akceptovaný v rámci hodnotiaceho procesu SÚKL a je v súlade aj so stanoviskom Českej kardiologickej spoločnosti, ktorá považuje závažné zhoršenie funkcie obličiek za relevantný parameter pri posudzovaní ďalšieho prínosu liečby [23].
    - Taktiež klinický odborník D pre NIHO uviedol, že u pacientov s eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 nie je benefit liečby potvrdený.
  - Ďalšou z podmienok ukončenia liečby je diagnostikovanie iného závažného ochorenia s očakávanou prognózou prežitia kratšou ako 12 mesiacov, keďže v takýchto prípadoch už nemožno predpokladať relevantný klinický prínos dlhodobej liečby, čo zhodnotili aj CDA-AMC [24] a SÚKL [23] ako odôvodnené kritérium pre ukončenie liečby.
  - Navrhujeme zvážiť doplnenie explicitného ukončenia liečby pri progresii pacienta do funkčnej triedy NYHA III a IV. Cieľom je odstrániť nejasnosti týkajúce sa pokračovania liečby VUT v prípade progresie do pokročilejších štádií ochorenia, ak bola liečba iniciovaná v súlade s IO u pacienta vo funkčnej triede NYHA I – II.

Celé znenie IO podľa NIHO (**zmeny, ktorými NIHO podmieňuje vyhovenie žiadosti sú vyznačené tučným písmom**, zmeny odporúčané na zváženie pre MZ sú vyznačené podčiarknutím):

„Hradená liečba je indikovaná na liečbu transtyretínovej amyloidózy divokého typu (*wild-type*) alebo dedičnej transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM), ktorí sú v triedach I-II vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania podľa NYHA (*New York Heart Association*). **Liečba nie je hradenou liečbou po zlyhaní iného lieku zo skupiny terapií modifikujúcich ochorenie.**

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica, vo Východoslovenskom ústave srdcových chorôb, Košice, Fakultnej nemocnici Nitra, Univerzitnej nemocnici Martin a Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. Hradená liečba sa môže aplikovať na kardiologických pracoviskách a pracoviskách vnútorného lekárstva.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnou poisťovňou.

Kritériá pre ukončenie liečby:
Liečba vutrisiranom je ukončená v prípade, že je u pacienta zistený niektorý z uvedených klinických stavov:

a) Pretrvávajúci pokles eGFR pod 25 ml/min/1,73m^2, preukázaný opakovaním meraním.
b) Iné závažné ochorenie s prognózou prežitia do 12 mesiacov.
c) Progresia pacienta do funkčnej triedy NYHA III alebo IV.“

Preskripčné obmedzenie: KAR (kardiológ)

V prípade pridania kritérií pre ukončenie liečby do IO lieku Amvuttra odporúčame zvážiť zosúladenie aj s IO ostatných liekov podávaných v danej indikácii.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor liečivo tafamidis. DR považuje za relevantný komparátor tiež tafamidis.

Tafamidis (TAFA), liek Vyndaqel (61 mg mäkké kapsuly), patrí medzi selektívne stabilizátory TTR proteínu. TAFA sa viaže na TTR vo väzobných miestach pre tyroxín, pričom má stabilizovať tetramér a spomaľovať jeho disociáciu na monoméry, čo je proces limitujúci rýchlosť amyloidogénneho procesu.
V súlade s rozhodnutím MZ SR o zmene znenia IO (ID konania 40493) sa hradená liečba liekom Vyndaqel od 12/2026 môže indikovať dospelým pacientom s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou, ktorí sú v triedach I – II vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania podľa NYHA. Liečba v prípade hereditárnej formy nie je v IO zahrnutá. Hradená liečba sa môže od 12/2026 indikovať na pracoviskách Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice, Kardiocentrum Nitra, s.r.o., Kardiologické oddelenie Univerzitnej nemocnice Martin, Kardiocentrum Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [17]. Podľa SPC je liek určený na perorálne podanie, pričom sa má podávať jedna kapsula jedenkrát denne [19].

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov
Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa medzinárodných odporúčaní ESC, ACC a PSC je TAFA vhodný na liečbu pacientov s wtATTR-CM a hATTR-CM najmä v triede I a II podľa NYHA, pričom liečba pacientov s triedou III by mala byť taktiež zvážená podľa stavu pacienta [10, 11, 12].
- Úhradu lieku s obsahom TAFA v indikácii wtATTR-CM v súlade s IO lieku Vyndaqel predpokladáme na základe údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov (účet poistenca) [20].

- Za neistú považujeme spotrebu lieku s obsahom TAFA v populácii pacientov hATTR-CM, nakoľko v tejto subpopulácii nie je podľa IO liek Vyndaqel štandardne hradený.
    - Predpokladáme však úhradu na základe údajov NCZI o spotrebe liekov prostredníctvom osobitných úhrad, nakoľko sme identifikovali úhradu TAFA u jedného pacienta s diagnózou hereditárno-familiárnej amyloidózy bez neuropatie (MKCH kód E85.0).
    - Taktiež klinickí odborníci v rámci DR prieskumu [22] uviedli, že TAFA je najviac používaný liečebný režim ([redacted] %) v celkovej populácii ATTR-CM (Tabuľka 3). Uvedený podiel zahŕňa pacientov s wtATTR-CM aj hATTR-CM napriek tomu, že podľa IO by mal byť TAFA hradený iba na liečbu wtATTR-CM [16].

Tabuľka 3: Štandardne používané liečebné režimy v 1. línii liečby dospelých pacientov s ATTR-CM

Liečebný režim	Podiel pacientov (%)
Tafamidis	[redacted]
Akoramidis (nie je hradený*)	[redacted]
Vutrisiran (nie je hradený)	[redacted]
Najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. Best Supportive Care)	[redacted]

** v čase podania žiadosti a predloženia podkladov liek Beyonttra (liečivo akoramidis) nebol kategorizovaný* [22]

- Odborníci oslovení NIHO potvrdili, že v súčasnosti je dostupnou liečbou na Slovensku TAFA (liek Vyndaqel) a symptomatická liečba, pričom v rámci doplňujúcich otázok klinická odborníčka B potvrdila (podrobnejšie v časti 9.2) , že symptomatická liečba je podávaná pacientom popri liečbe TAFA. Percentuálny podiel [redacted] % na liečbe BSC, ktorý uvádza Tabuľka 3, tak predstavuje pacientov nevhodných na TAFA alebo pacientov s hATTR-CM, ktorí neužívajú TAFA cez výnimku. Vzhľadom na nízke zastúpenie samostatne podávanej BSC z pohľadu celkového požadovaného IO, BSC nepovažujeme za komparátor, čo podrobne diskutujeme v nasledujúcej kapitole.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO <u>nepovažuje</u> za relevantné komparátory akoramidis ani najlepšiu podpornú liečbu (BSC, z angl. Best Supportive Care).

- **Akoramidis** (liek Beyonttra) nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko v čase podania žiadosti intervencie (VUT) nebolo zverejnené právoplatné rozhodnutie o kategorizovaní lieku Beyonttra. Na základe Metodickej príručky sú za komparátory považované tie liečebné intervencie, ktoré majú právoplatné rozhodnutie o kategorizovaní v čase podania žiadosti hodnotenej intervencie [21]. NIHO hodnotil liek Beyonttra v indikácii liečba dospelých pacientov s wtATTR-CM, ktorí sú v triedach I – III vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA v rámci hodnotenia č. 175 [3] vydaného 20.08.2026. V priebehu hodnotenia lieku Amvuttra bol liek Beyonttra kategorizovaný v indikácii liečba dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou, ktorí sú v triedach NYHA I – II.
- **BSC** nepovažujeme za relevantný komparátor z nasledujúcich dôvodov:
    - Liečba VUT má byť indikovaná v 1. línii u dospelých pacientov s ATTR-CM, pričom v tejto pozícii bude v klinickej praxi nahrádzať najmä liečbu TAFA ako dostupnú DMT. Zamýšľanú pozíciu VUT ako liečiva v 1. línii sme overili u DR prostredníctvom výzvy. DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1. uviedol, že predpokladá použitie VUT iba v 1. línii liečby ATTR-CM, t. j. liečba VUT nebude hradená po zlyhaní iného lieku zo skupiny DMT a teda nebude nahrádzať podávanie BSC v 2. a ďalších líniách. V rámci hodnotenia č. 175 [3] v populácii pacientov s wtATTR-CM bol ako komparátor zvolený výlučne TAFA, pričom samotné podávanie BSC v 1. línii liečby nebolo v klinickej praxi predpokladané.
    - Nepredpokladáme, že by hodnotená intervencia (VUT) nahradila symptomatickú liečbu, ale skôr bude rozširovať možnosti DMT:
        - Vzhľadom na skutočnosť, že medzinárodné odporúčania ESC, ACC a PSC [11, 12, 13] uvádzajú symptomatickú liečbu ako základ starostlivosti u všetkých pacientov so srdcovou amyloidózou, ktorá sa má podávať spoločne s liekmi určenými

na modifikáciu ochorenia (napr. TAFA), predpokladáme nízke zastúpenie samotnej BSC v liečbe pacientov s ATTR-CM (vrátane pacientov s hATTR-CM). Tento predpoklad podporujú aj výsledky získané v DR v prieskume, ktorý uvádza zastúpenie BSC v rámci liečby všetkých pacientov s ATTR-CM [redacted] [22]. Na základe Metodickej príručky by liečba výlučne BSC musela dosahovať zastúpenie pre zahrnutie medzi komparátory min. 20 %, nakoľko samotné podávanie BSC odporúčania neuvádzajú [21].

- Klinickí odborníci oslovení NIHO a odborníci oslovení v rámci DR prieskumu [22] uviedli, že pacienti hATTR-CM predstavujú len malú časť z celkového počtu pacientov s ATTR-CM. Takže aj v prípade, že by všetci títo pacienti boli liečení iba BSC (z dôvodu, že IO lieku s obsahom TAFA ich nezahŕňa), jej zastúpenie spomedzi dostupných liečebných režimov by nepresahovalo 20 % v rámci celkovej požadovanej cieľovej populácie podľa požadovaného IO.
- Klinická odborníčka B v rámci doplňujúcich otázok potvrdila, že všetci pacienti v špecializovaných centrách s funkčnou triedou NYHA I – III sú liečení špecifickou (TAFA) a zároveň podpornou liečbou (BSC). Zároveň nepredpokladá, že by hodnotená intervencia (VUT) nahradila symptomatickú liečbu, ale skôr rozšírila možnosti DMT.
- SÚKL uviedol, že BSC je hradená u všetkých pacientov s ATTR-CM bez ohľadu na formu alebo funkčný stav [23, str. 2], čo tiež potvrdzuje jej postavenie ako podpornej liečby v rámci terapeutického algoritmu.
- Klinickí odborníci pre kanadskú agentúru pre CDA-AMC uviedli, že podporná/symptomatická liečba je používaná v kombinácii s TAFA, nie ako samotná alternatíva terapie ATTR-CM [24].

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?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04153149	HELIOS-B	VUT ± TAFA	PLA ± TAFA	326 : 328	prebieha

VUT – vutrisiran, TAFA – tafamidis, PLA – placebo

[28, 25]

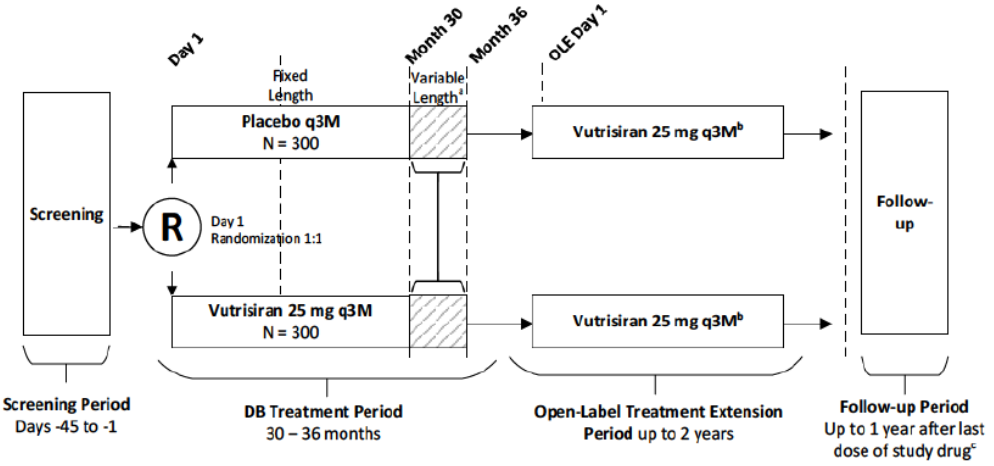
Predmetom výzvy na opravu č. 1 bolo doplnenie nepriameho porovnania (ITC, z angl. Indirect Treatment Comparison) VUT voči TAFA s použitím štúdií HELIOS-B a ATTR-ACT. Obe štúdie obsahujú placebo rameno, čo v princípe umožňuje realizovať ukotvené nepriame porovnanie a potenciálne lepšie korigovať rozdiely medzi populáciami jednotlivých štúdií. Cieľom výzvy bolo eliminovať mieru neistoty spojenú s pôvodne predloženým klinickým dôkazom. ITC boli súčasťou aj hodnotenia lieku Amvuttra agentúrou NICE [27, str. 195, 341]. V rámci doplňujúcich otázok EAG pre NICE požiadala DR o doplnenie nepriamych porovnaní, preferenčne ukotvený MAIC a sieťovú meta-analýzu. DR v rámci odpovede predložil EAG iba exploratívnu neukotvenú analýzu MAIC. Rovnako v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR predložil výsledky nepriameho porovnania (unanchored MAIC) medzi VUT a TAFA s využitím údajov zo štúdie HELIOS-B a údajov zo štúdie ATTR-ACT. Vzhľadom na neukotvený dizajn nepovažujeme predložený MAIC za dôkaz s vyššou validitou v porovnaní s pôvodne predloženým dôkazom, výsledky neukotveného MAIC preto v texte hodnotenia podrobne nereportujeme a venujeme sa mu len okrajovo v časti 4.5.1.

4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia HELIOS-B je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom (±TAFA) kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť VUT u pacientov s ATTR-CM s trvaním maximálne 36 mesiacov, pričom pacienti dostávali VUT/PLA počas 30 mesiacov po randomizácii posledného zaradeného pacienta alebo počas 33 mesiacov od vlastnej randomizácie, podľa toho, ktorá z týchto udalostí nastala skôr. Následne absolvovali ešte 3 mesiace dvojito zaslepeného sledovania po podaní poslednej dávky liečiva. Primárnym ukazovateľom v štúdii bol kompozitný ukazovateľ mortality z akýchkoľvek príčin a opakovaných kardiovaskulárnych udalostí. Vopred definované koncové ukazovatele (primárny a sekundárne) boli testované hierarchicky.

Po ukončení zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B mohli pacienti prejsť do otvorenej extenznej fázy, v ktorej všetci pacienti dostávali VUT. Schéma štúdie HELIOS-B je uvedená nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Dizajn štúdie HELIOS-B



[26]

Pacienti boli v rámci zachovania rovnováhy naprieč jednotlivými liečebnými ramenami stratifikovaní na základe viacerých faktorov a to:

- užívanie TAFA na začiatku liečby (áno, nie),
- typ ochorenia ATTR amyloidózy (dedičný/variantný vs. divoký typ),
- kombinovaný faktor triedy NYHA a veku na začiatku liečby (trieda NYHA I /II a vek < 75 rokov vs. všetci ostatní pacienti).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 do dvoch ramien:

- Skupina s VUT (N = 326) – pacienti dostávali 25 mg VUT vo forme predplnenej injekcie subkutánne každých 12 týždňov počas maximálne 36 mesiacov.
- Skupina s PLA (N = 328) – pacienti dostávali PLA zodpovedajúce VUT subkutánne každých 12 týždňov počas maximálne 36 mesiacov.

Všetkým pacientom bolo odporúčané užívať odporúčanú dennú dávku vitamínu A, vzhľadom na obavy z možného narušenia transportu vitamínu A.

V rámci štúdie bolo povolené aj súbežné podávanie TAFA a BSC podľa uváženia skúšajúceho.

Celková študovaná populácia (N = 654) predstavovala pacientov randomizovaných do ramien VUT alebo placeba. Táto populácia zahŕňala pacientov, ktorí pri vstupe do štúdie dostávali súbežnú liečbu TAFA, ako aj pacientov, ktorí TAFA pri vstupe do štúdie neužívali, a to v oboch liečebných ramenách. Pacienti, ktorí sú na začiatku štúdie liečení TAFA, podľa protokolu štúdie zostali na tejto liečbe počas trvania štúdie, ak to podľa názoru skúšajúceho lekára bolo medicínsky vhodné [26].

V rámci celkovej populácie bola definovaná **populácia na monoterapeutickej liečbe** o celkovej veľkosti N = 395, ktorá pozostávala z pacientov na liečbe VUT (n = 196) alebo PLA (n = 199). Populácia na monoterapeutickej liečbe pozostávala z pacientov, ktorí pri vstupe do štúdie neužívali TAFA. V tejto populácii bolo povolené následné nasadenie TAFA počas štúdie (z angl. tafamidis drop-in use) na základe posúdenia ošetrujúceho lekára v prípade potenciálneho klinického prínosu alebo progresie ochorenia.

Podrobnejšie rozdelenie jednotlivých podskupín je uvedené nižšie (Tabuľka 5), pričom pre účely hodnotenia považujeme za relevantné porovnanie podskupín VUT v monoterapii a TAFA v monoterapii.

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Tabuľka 5: Popis jednotlivých ramien a podskupín populácie v zaslepenej fáze štúdie HELIOS-B

Populácia podľa DR	Podskupina podľa DR	Opis	Počet pacientov (N)
Celková populácia	VUT rameno	Pacienti randomizovaní na liečbe VUT	326
	PLA rameno	Pacienti randomizovaní na PLA	328
Monoterapia (bez liečby TAFA)	**VUT v monoterapii**	Pacienti randomizovaní na VUT, ktorí pri vstupe do štúdie neužívali TAFA	196
	PLA v monoterapii	Pacienti randomizovaní na PLA, ktorí pri vstupe do štúdie neužívali TAFA	199
Súbežná liečba s TAFA	VUT + TAFA	Pacienti randomizovaní na VUT, ktorí pri vstupe do štúdie užívali TAFA	130
	PLA + TAFA (TAFA v monoterapii)	Pacienti randomizovaní na placebo, ktorí pri vstupe do štúdie užívali TAFA	129

[27]

Výsledky VUT vs. placebo v celkovej populácii pochádzajú z randomizovaného porovnania. Na porovnanie účinnosti VUT monoterapie a TAFA monoterapie bola vykonaná post hoc analýza nerandomizovaných podskupín monoterapie VUT a monoterapie TAFA so zohľadnením rozdielov vo východiskových charakteristikách s využitím stabilizovaného váženia inverznou pravdepodobnosťou liečby (IPTW, z angl. inverse probability of treatment weighting). Pravdepodobnosť zaradenia do jednotlivých liečebných podskupín VUT/TAFA (z angl. propensity score) bola odhadnutá v rámci modelu, do ktorého boli zahrnuté charakteristiky ako vek, typ ATTR ochorenia, trieda NYHA, hodnoty NT-proBNP a troponínu I, celkové súhrnné skóre dotazníka KCCQ-OS *(*z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*)*, priemerná maximálna longitudinálna deformácia, eGFR, pohlavie, rasa, anamnéza užívania antitrombotík, skóre PND (z angl. Polyneuropathy Disability Score) a výsledky 6MWT (z angl. 6-Minute Walk Test). Z odhadnutých pravdepodobností boli následne vypočítané individuálne stabilizované IPTW váhy, ktoré boli použité pri odhade relatívneho účinku VUT oproti TAFA.

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Všetky primárne a sekundárne cieľové ukazovatele boli hodnotené v celkovej populácii štúdie, ako aj samostatne v populácii monoterapie VUT a TAFA.

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po **úmrtie z akejkoľvek príčiny** (ACM, z angl. All-Cause Mortality). V štúdii HELIOS-B bolo OS sledované ako sekundárny ukazovateľ v celkovej populácii a populácii s monoterapiou v priebehu zaslepenej fázy štúdie (do 36. mesiaca) a prvých 6 mesiacov otvorenej fázy štúdie. Pri analýzach, ktoré zahŕňali úmrtie z akejkoľvek príčiny, boli transplantácia srdca a implantácia mechanickej podpory ľavej komory (LVAD, z angl. Left Ventricular Assist Device) považované za ekvivalent úmrtia.

Mortalita bola v štúdii HELIOS-B hodnotená aj v rámci **primárneho kompozitného ukazovateľa** úmrtia z akýchkoľvek príčin a opakovaných kardiovaskulárnych udalostí, ktoré boli definované ako hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin alebo urgentné návštevy zdravotníckeho zariadenia súvisiace so srdcovým zlyhávaním, u celkovej populácie a pacientov s monoterapiou v priebehu zaslepenej fázy štúdie (do 36. mesiaca). Transplantácia srdca a/alebo implantácia komorového asistenčného zariadenia (z angl. ventricular assist device) boli klasifikované ako úmrtie.

Morbidita

Zmena alebo zachovanie funkčnej triedy NYHA bolo hodnotené ako surogátny sekundárny ukazovateľ závažnosti symptómov zlyhávania srdca v 30. mesiaci zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B. V analýzach celkovej populácie a populácie s monoterapiou bol výsledok zmeny triedy NYHA oproti východiskovej hodnote v 30. mesiaci dichotomizovaný ako „stabilná/zlepšená“ alebo „zhoršená“ a porovnával sa podiel pacientov so stabilnou alebo zlepšenou triedou NYHA medzi skupinou s VUT a skupinou s placebom.

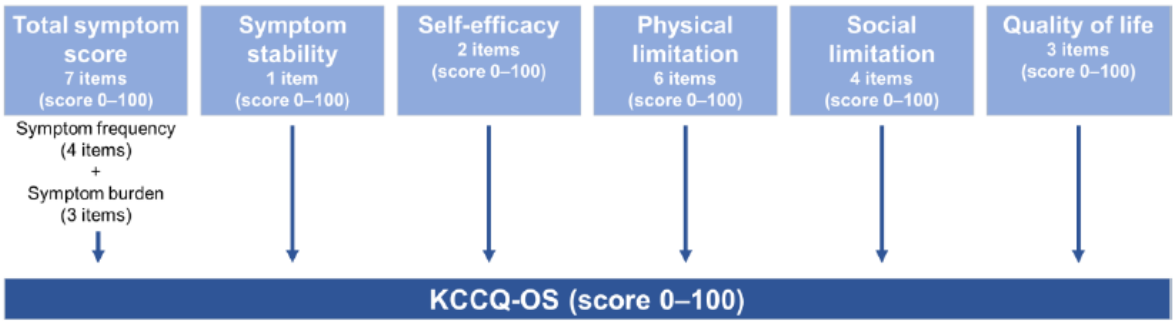
Kvalita života

Úroveň kvality života pacientov bola v štúdii HELIOS-B [26, 28] hodnotená v rámci exploratívnych ukazovateľov dotazníkom EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) a v rámci sekundárnych ukazovateľov špecifickým dotazníkom KCCQ na začiatku štúdie a v následne každých 6 mesiacov do 30 mesiaca zaslepenej fázy štúdie.

EQ-5D-5L 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; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

KCCQ je štandardizovaný, validovaný dotazník určený na hodnotenie zdravotného stavu a kvality života pacientov so srdcovým zlyhávaním, vrátane pacientov s ATTR-CM.
Dotazník pozostáva z 23 položiek, ktoré sa zameriavajú na viaceré oblasti života ovplyvnené srdcovým zlyhávaním. Hodnotí 6 domén a to fyzické fungovanie, úroveň symptómov, kvalitu života, spoločenské obmedzenia, sebestačnosť a stabilita symptómov a 2 celkové skóre (klinické skóre a celkové skóre). Pacient odpovedá na otázky týkajúce sa zvyčajne obdobia posledných dvoch týždňov (referenčné obdobie), pričom jednotlivé odpovede sú následne prepočítané na škálu od 0 do 100 bodov (Obrázok 5). Vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav a vyššiu kvalitu života, zatiaľ čo nižšie skóre indikuje závažnejšie obmedzenia a horší klinický stav [26]. Zmena o 5 bodov v KCCQ-OS bola považovaná za klinicky významnú [27, str. 27].

Obrázok 5: Domény v rámci dotazníka KCCQ



KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary. Source: Spertus et al. 2020[100]; Green et al. 2000[99]

[27, str. 28]

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Tabuľka 6: Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie HELIOS-B

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
• Vek 18 – 85 rokov • Diagnóza ATTR-CM (hereditárny alebo divoký typ) definovaná ako prítomnosť depozitov amyloidu TTR v tkanivovej vzorke biopsie alebo potvrdená scintigrafiou pri vylúčení monoklonálnej gamapatie • Dôkaz o postihnutí srdca. • Klinická anamnéza srdcového zlyhania s aspoň jednou predchádzajúcou hospitalizáciou pre srdcové zlyhanie alebo klinický dôkaz srdcového zlyhania s príznakmi a symptómami objemového preťaženia alebo zvýšených plniacich tlakov, ktoré odôvodňovali liečbu diuretikami • Stabilný stav (bez hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie v predchádzajúcich 6 mesiacoch). • NYHA (z angl. New York Heart Association) trieda II alebo III • Priemerná vzdialenosť v 6-minútovom teste chôdze v definovanom rozmedzí (schopnosť prejsť ≥ 150 m) • Pacient je schopný porozumieť a je ochotný dodržiavať požiadavky štúdie a poskytnúť písomný informovaný súhlas	• Iné významné ochorenia srdca (napr. ťažká chlopňová vada) • Trieda NYHA IV • Pacient má pri skríningovej návšteve PND skóre IIIa, IIIb alebo IV (kvôli polyneuropatii potrebuje na chôdzu palicu alebo je pripútaný na invalidný vozík) • Predchádzajúca liečba RNA interferenčnými liekmi proti TTR (napr. patisiran) • Nedostatočná funkcia pečene alebo obličiek podľa odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR, z angl. estimated Glomerular Filtration Rate), eGFR < 30 ml/min/1,73m² • Nedostatočná adherencia alebo krátka predpokladaná dĺžka života z iných dôvodov • Pacient mal niektorý z nasledujúcich výsledkov laboratórnych parametrov pri skríningu: a. Hladiny aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy > 2,0 × horná hranica normy (ULN, z angl. Upper Limit of Normal) b. Celkový bilirubín > 2,0 × ULN c. Medzinárodný normalizovaný pomer (INR, z angl. International Normalized Ratio) > 1,5 (pokiaľ pacient nebol na antikoagulačnej liečbe; v takom prípade bol vylúčený, ak bol INR > 3,5) • Pozitívny test na infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV, z angl. Human Immunodeficiency Virus) alebo dôkaz o aktuálnej či chronickej infekcii vírusom hepatitídy C alebo hepatitídy B

[4, 26]

Opis populácie

Obrázok 6: Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdii HELIOS-B

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Overall Population		Monotherapy Population	
	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=196)	Placebo (N=199)
Median age at randomization (range) — yr	77.0 (45–85)	76.0 (46–85)	77.5 (46–85)	76.0 (53–85)
Male sex — no. (%)	299 (92)	306 (93)	178 (91)	183 (92)
Race — no. (%)†				
White	277 (85)	275 (84)	169 (86)	169 (85)
Asian	18 (6)	19 (6)	12 (6)	15 (8)
Black	23 (7)	24 (7)	10 (5)	11 (6)
Other or not reported	8 (2)	10 (3)	5 (3)	4 (2)
Wild-type ATTR — no. (%)	289 (89)	289 (88)	173 (88)	174 (87)
Median time since diagnosis of ATTR (range) — yr	0.86 (0–11.1)	1.03 (0–10.8)	0.50 (0–8.3)	0.63 (0–6.2)
Tafamidis use at baseline — no. (%)	130 (40)	129 (39)	—	—
Median duration of tafamidis use before start of trial (range) — mo	9.2 (1.1–65.3)	11.3 (1.1–65.5)	—	—
NYHA class — no. (%)				
I	49 (15)	35 (11)	15 (8)	12 (6)
II	250 (77)	258 (79)	172 (88)	169 (85)
III	27 (8)	35 (11)	9 (5)	18 (9)
NAC stage — no. (%)‡				
1	208 (64)	229 (70)	113 (58)	138 (69)
2	100 (31)	87 (27)	68 (35)	55 (28)
3	18 (6)	12 (4)	15 (8)	6 (3)
Laboratory values				
Median NT-proBNP level (IQR) — pg/ml	2021 (1138–3312)	1801 (1042–3082)	2402 (1322–3868)	1865 (1067–3099)
Median high-sensitivity troponin I level (IQR) — pg/ml	71.9 (44.9–115.9)	65.2 (41.1–105.5)	76.3 (48.4–138.8)	62.2 (39.2–105.6)

* Additional baseline characteristics are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix. The monotherapy population was defined as the patients who were not receiving tafamidis at baseline. Percentages may not total 100 because of rounding. ATTR denotes transthyretin amyloidosis, IQR interquartile range, NT-proBNP N-terminal pro–B-type natriuretic peptide, and NYHA New York Heart Association.
† Race was reported by the patients.
‡ National Amyloidosis Centre (NAC) stages are determined on the basis of the levels of the serum biomarkers NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate. Additional details are provided in the Supplementary Appendix.

[28]

Tabuľka 7: Porovnanie demografických a klinických charakteristík jednotlivých podskupín pacientov v štúdii HELIOS-B pred a po vážení v rámci IPTW analýzy

	Pred vážením		Po vážení	
Charakteristika	**VUT monoterapia (n=196)**	**TAFA monoterapia (n=129)**	**VUT monoterapia (n=196)**	**TAFA monoterapia (n=129)**
Veková kategória – počet (%)				
< 75 rokov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ 75 rokov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mužské pohlavie – počet (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rasa * – počet (%)				
Biela	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čierna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Všetky ostatné	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
wtATTR – počet (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medián času od diagnózy ATTR do iniciácie liečby (rozsah) - roky Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA trieda – počet (%)				
NYHA I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medián vzdialenosti dosiahnutej v 6MWT (rozsah) – metre Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medián skóre dotazníka KCCQ-OS (rozsah) Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PND skóre – počet (%)				
0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Laboratórne parametre				
Medián logaritmicky transformovanej koncentrácie troponínu I (rozsah) Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medián logaritmicky transformovanej koncentrácie NT-proBNP (rozsah) Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medián eGFR (rozsah) – ml/min/1,73 m^2 Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Medián koncentrácie TTR (rozsah) – mg/l Počet pacientov (N)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

** rasu uviedli pacienti*

wtATTR – transtyretínová amyloidóza divého typu (z angl. wild type Transthyretin Amyloidosis); NYHA – Newyorská srdcová asociácia (z angl. New York Heart Association); 6MWT– 6 minútový test chôdze (z angl. 6-Minute Walk Test); KCCQ-OS – celkové súhrnné skóre dotazníka Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary); PND – skóre postihnutia pri polyneuropatii (z angl. Polyneuropathy Disability Score); NT-proBNP – Sérový N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu (z angl. N-terminal pro-brain natriuretic peptide); eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia (z angl. estimated Glomerular Filtration Rate), TTR – transtyretín

[29]

4.1.4 Čas analýzy dát

V štúdii HELIOS-B boli pacienti zaradení v období od decembra 2019 do augusta 2021 a počas dvojito zaslepenej fázy dostávali liečbu VUT alebo placebom. Dvojito zaslepená liečba trvala individuálne, najviac 36 mesiacov. Po ukončení dvojito zaslepenej fázy mohli pacienti bezprostredne vstúpiť do otvorenej predĺženej fázy (OLE, z angl. open-label extension), v rámci ktorej dostávali všetci pacienti nezávisle od pôvodného zaradenia v randomizácii VUT každé 3 mesiace po dobu až 2 rokov. Následne pacienti absolvovali sledovacie (z angl. follow-up) obdobie, počas ktorého boli sledovaní v trojmesačných intervaloch počas 1 roka od poslednej dávky študijnej liečby v dvojito zaslepenej alebo OLE fáze.

K dátumu 08.05.2024 bol ukončený zber údajov pre primárne cieľové ukazovatele účinnosti. V súčasnosti naďalej prebieha otvorená predĺžená fáza štúdie, pričom jej predpokladané ukončenie je 02.12.2026.
Klinické výsledky účinnosti a bezpečnosti boli hodnotené počas dvojito zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B s maximálnou dĺžkou sledovania 36 mesiacov; pre analýzu úmrtia z akýchkoľvek príčin boli dodatočne využité údaje až do 42. mesiaca vrátane prvých 6 mesiacov OLE.

4.2. Výsledky účinnosti

DR predložil výsledky porovnania medzi podskupinami monoterapie VUT a TAFA zo štúdie HELIOS-B so zohľadnením rozdielov vo východiskových charakteristikách pomocou IPTW.

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [4]

Obrázok 7: Kaplan-Meierove krivky prežívania do 42. mesiaca štúdie HELIOS-B v podskupinách VUT monoterapia a TAFA monoterapia po IPTW



[4]

Tabuľka 8: Výsledky primárneho kompozitného ukazovateľa ACM a výskyt opakovaných KV udalostí v podskupinách monoterapie VUT a monoterapie TAFA v rámci zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B z IPTW analýzy

Ukazovateľ	VUT monoterapia (n=196)	TAFA monoterapia (n=129)
Kombinovaný ukazovateľ ACM a opakujúcich sa KV udalostí počas obdobia až do 36 mesiacov sledovania *		
*Pacient s aspoň jednou udalosťou, n (%)***	[redacted]	[redacted]
HR 95 % CI	0,83 (0,54; 1,29)	
ACM počas obdobia 42 mesiacov†		
*Úmrtie, n (%)***	[redacted]	[redacted]
HR 95 % CI	0,81 (0,5; 1,34)	
Opakované KV udalosti počas obdobia až do 36 mesiacov‡		
*KV udalosti spolu***	[redacted]	[redacted]
Miera KV udalostí , (95 % CI)	[redacted]	[redacted]
Pomer mier výskytu KV udalostí, (95 % CI)	0,82 (0,62; 1,08)	

VUT = vutrisiran; TAFA = tafamidis; ACM = celková úmrtnosť (z angl. all-cause mortality); CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval); KV = kardiovaskulárny (z angl. cardiovascular); HR = pomer rizík (hazard ratio)

* HR sú založené na modifikovanom modeli Andersen-Gill a zahŕňajú liečbu, logaritmicky transformovaný NT-proBNP, logaritmicky transformovaný troponín I a 6-MWT (z angl. 6-minute walk test) ako kovariáty.

** Výsledky neboli upravené o rozdiely vo východiskových charakteristikách medzi liečebnými skupinami.

† Analýza bola vykonaná pomocou Coxovho modelu proporcionálnych rizík so skupinou liečby, logaritmicky transformovaným NT-proBNP, logaritmicky transformovaným troponínom I a 6-MWT ako kovariátmi. Predpoklad proporcionality rizík nebol splnený.

‡ Miera KV príhod a relatívny pomer mier boli stanovené pomocou Poissonovho regresného modelu, ktorý zahŕňal skupinu liečby, logaritmicky transformovaný NT-proBNP, logaritmicky transformovaný troponín I a 6-MWT ako kovariáty, pričom logaritmus času sledovania bol použitý ako offset premenná.

[4, 24]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Zmena alebo zachovanie funkčnej triedy NYHA

Tabuľka 9: Výsledky ukazovateľa zmeny alebo zotrvania v triede NYHA v podskupinách monoterapie VUT a TAFA z IPTW analýzy

Ukazovateľ	VUT monoterapia (n=196)	TAFA monoterapia (n=129)
Zmena alebo zachovanie funkčnej triedy NYHA počas obdobia 30 mesiacov §		
Stabilný ZS/zlepšený ZS počas 30 mesiacov, %	[redacted]	[redacted]
Upravený rozdiel (VUT – TAFA), %	[redacted]	
Pomer šancí v 30. mesiaci (VUT vs. TAFA)	[redacted]	

VUT = vutrisiran; TAFA = tafamidis; CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval); HR = pomer rizík (z angl. hazard ratio); NYHA = klasifikácia funkčnej záťaže podľa New York Heart Association; ZS = zdravotný stav

§ Upravený rozdiel a 95 % CI boli odvodené z postupu viacnásobnej imputácie kombináciou odhadov podľa Rubinových pravidiel na základe 100 datasetov, v ktorých boli chýbajúce hodnoty triedy NYHA v dôsledku úmrtia, transplantácie srdca alebo implantácie ľavokomorového asistovaného zariadenia imputované ako trieda IV; ostatné chýbajúce hodnoty triedy NYHA boli imputované pomocou postupu Markovových reťazcov Monte Carlo s využitím vybraných východiskových premenných a hodnotení triedy NYHA po východisku. Pre každý imputovaný dataset boli upravené podiely, pomery šancí (z angl. odds ratio) a 95 % CI založené na logistickom regresnom modeli zahŕňajúcom skupinu liečby, logaritmicky transformovaný NT-proBNP, logaritmicky transformovaný troponín I, 6-MWT a východiskovú triedu NYHA ako kovariáty.

[4]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Tabuľka 10: Výsledky údajov o kvalite života získané v rámci dotazníka EQ-5D-5L z IPTW analýzy

Ukazovateľ	VUT monoterapia (n=196)	TAFA monoterapia (n=129)
Zmena v EQ-5D-5L index skóre počas obdobia 30 mesiacov		
LS priemerná zmena počas obdobia 30 mesiacov	[redacted]	[redacted]
LS priemerný rozdiel (VUT – TAFA)	[redacted]	

EQ-5D-5L = dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions); VUT = vutrisiran; TAFA = tafamidis; CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval); LS = metóda najmenších štvorcov (z angl. least square)

[4]

Výsledky z dotazníka KCCQ zo štúdie HELIOS-B pre podskupiny VUT monoterapia a TAFA monoterapia nie sú verejne publikované a nemali sme ich počas hodnotenia k dispozícii.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť VUT bola hodnotená na základe klinickej štúdie HELIOS-B, ktorá je bližšie popísaná v časti 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta od pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby VUT alebo placeba (z angl. Safety Population) [4, 32]. V rámci odpovede na výzvu č. 1 DR dodal komparatívnu bezpečnosť VUT v monoterapii vs. TAFA v monoterapii pre závažné nežiaduce ukazovatele. V rámci pôvodne predloženej IPTW analýzy neboli hodnotené komparatívne výsledky bezpečnosti pre podskupiny VUT a TAFA v monoterapii.

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (**AE,** z angl. adverse event) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [30] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

Závažná nežiaduca udalosť (**SAE**, z angl. serious adverse events) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [30] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenou odchýlkou alebo chybou, predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Klasifikácia úrovne intenzity AE

Úroveň intenzity AE bola hodnotená podľa definície protokolu štúdie HELIOS-B [31] nasledovne:

- **mierne**: bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- **stredne ťažké**: indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- **ťažké:** ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce; hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života; ALEBO život ohrozujúce AE; indikovaný je urgentný zásah; ALEBO smrť súvisiaca s AE.

Ukončenie liečby v dôsledku AE.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

DR v odpovedi na Výzvu na opravu č.1. uviedol, že nedisponuje komparatívnymi výsledkami bezpečnosti v podskupinách VUT a TAFA v monoterapii z IPTW analýzy ani z nepriameho porovnania, nakoľko takéto analýzy neboli realizované. DR opätovne predložil údaje o bezpečnosti zo štúdie HELIOS-B pre ramená VUT a PLA, ktoré z dôvodu nedostupnosti relevantného porovnania reportujeme nižšie (Obrázok 8). DR zároveň predložil čiastkové výsledky naivného porovnania podskupín VUT v monoterapii a TAFA v monoterapii bez úpravy charakteristík IPTW analýzou, pričom išlo o údaje týkajúce sa výlučne SAE, ktoré sa vyskytli počas dvojito zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B u najmenej 3 % pacientov (Obrázok 9).

Obrázok 8: Zhrnutie nežiaducich účinkov pozorovaných v štúdii HELIOS-B

Table S6. Safety Summary in the Overall Population during the Double-Blind Exposure Period.

Event, n (%)	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)
At least 1 adverse event	322 (99)	323 (98)
Adverse events occurring in ≥15% of patients in either arm		
Cardiac failure	101 (31)	128 (39)
Covid-19	87 (27)	99 (30)
Atrial fibrillation	69 (21)	68 (21)
Gout	48 (15)	51 (16)
Dyspnea	43 (13)	51 (16)
Fall	42 (13)	69 (21)
Any serious adverse event*	201 (62)	220 (67)
Any severe adverse event*	158 (48)	194 (59)
Serious adverse events occurring in ≥5% of patients in either arm		
Cardiac failure	38 (12)	57 (17)
Atrial fibrillation	26 (8)	20 (6)
Cardiac failure acute	13 (4)	18 (5)
Cardiac adverse events	227 (70)	242 (74)
Cardiac serious adverse events	116 (36)	124 (38)
Any adverse event leading to treatment discontinuation	10 (3)	13 (4)
Any adverse event leading to death†	49 (15)	63 (19)

[32]

Obrázok 9: Incidencia závažných nežiaducich udalostí na základe údajov klinickej štúdie HELIOS-B pre podskupiny VUT a TAFA v monoterapii



SAE – závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)

[33]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdiu HELIOS-B a z nej vykonanú IPTW analýzu považujeme za dostatočnú pre analýzu prínosu VUT voči TAFA u dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (z angl. wild-type) alebo dedičnou transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM), ktorí sú v triedach I – III vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA. Validitu klinického dôkazu však považujeme za nízku. Pri akceptovaní klinického dôkazu prihliadame na skutočnosť, že VUT má status lieku na ojedinelé ochorenie (z angl. orphan). Pri hodnotení internej validity štúdie HELIOS-B sme vychádzali z hodnotenia EAG pre anglický NICE [27, 27], CDA-AMC [24] a SÚKL [23]. EAG pre NICE poznamenala, že napriek pretrvávajúcim neistotám v klinických dôkazoch má VUT pravdepodobne podobnú klinickú účinnosť s TAFA [27, str. 19]. Agentúra CDA-AMC konštatovala, že vzhľadom na absenciu priamych porovnaní a metodologické obmedzenia predloženého nepriameho porovnania nie je možné vyvodiť záver o vyššej klinickej účinnosti VUT v porovnaní s TAFA [24, str. 34]. SÚKL v hodnotiacej správe uviedol, že VUT nepreukázal významný rozdiel v klinickom prínose voči TAFA. SÚKL predpokladal podobný klinický prínos pre obe liečivá, nakoľko v súčasnosti nie sú k dispozícii dôkazy o vyššej účinnosti VUT voči TAFA [23, str. 19].
Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie a z nej vytvorenej IPTW analýzy:

- Porovnanie efektu liečby VUT a TAFA je limitované skutočnosťou, že ide o nerandomizované porovnanie, keďže štúdia HELIOS-B nebola dizajnovaná na priame (z angl. head-to-head) porovnanie týchto dvoch liečebných režimov. Stratifikácia podľa použitia TAFA na začiatku štúdie nezaručuje rovnováhu dosahovanú randomizáciou medzi monoterapeutickými podskupinami, a preto ide o observačné porovnanie so stratou výhody randomizácie, čo potvrdil aj SÚKL [23, str. 21].
- DR predložil IPTW analýzu pre porovnanie klinického prínosu VUT voči TAFA. Podľa EAG pre NICE [27, str. 333] boli použité metódy (IPTW a regresné modelovanie) z metodologického hľadiska vhodné pre porovnanie podskupín v rámci štúdie HELIOS-B, avšak negarantujú férové porovnanie VUT a TAFA v monoterapii, nakoľko niektoré kľúčové charakteristiky pacientov nemuseli byť identifikované a zahrnuté do štatistickej úpravy. Predložené porovnanie predstavuje post-hoc analýzu nerandomizovaných podskupín VUT a TAFA v monoterapii v rámci klinickej štúdie HELIOS-B. Nakoľko porovnanie vyššie uvedených podskupín nebolo vopred špecifikované v rámci protokolu [26] štúdie HELIOS-B, existuje riziko selektívneho reportovania výsledkov a falošne pozitívnych výsledkov.
- CDA-AMC [24] poznamenala, že po vážení pretrvávali niektoré reziduálne nerovnováhy v rozložení charakteristík pacientov medzi porovnávanými podskupinami VUT a TAFA v monoterapii. Najmä koncentrácia sérového TTR, geografický región a srdcová frekvencia vykazovali štandardizované rozdiely priemerov (SMD, z angl. Standardized Mean Difference) presahujúce stanovené prahové hodnoty, čo môže viesť k skresleniu a zvýšenej neistote pri odhade liečebného efektu. Tieto nerovnováhy pravdepodobne

odrážajú rozdiely medzi populáciami pacientov a systémami poskytovania zdravotnej starostlivosti, ktoré nemusia byť plne zachytené štatistickou úpravou.

- Problematický je aj predpoklad DR o zachovaní proporcionality rizík v Coxovom modeli pri vyhodnotení sekundárneho ukazovateľa ACM, ktorý nebol dodržaný z dôvodu prekríženia Kaplan-Meierových kriviek prežívania. To naznačuje že pomer rizík medzi jednotlivými podskupinami VUT a TAFA nie je konštantný a z tohto dôvodu ho nemožno rovnomerne aplikovať počas celého sledovaného obdobia. CDA-AMC uviedla, že nesplnenie tohto predpokladu oslabuje validitu odhadov HR a naznačuje, že by mohli byť zvolené alternatívne prístupy modelovania [24, str. 30].
- Ďalším zdrojom neistoty, čo potvrdil aj DR [4], je rozdielna dĺžka expozície porovnávanej liečby medzi podskupinami. Pacienti liečení TAFA užívali liečbu už pred zaradením do štúdie HELIOS-B (medián 11,3 mesiaca), zatiaľ čo pacienti liečení VUT začali liečbu až pri randomizácii. Keďže účinok liekov modifikujúcich priebeh ATTR-CM sa rozvíja postupne [34], táto odlišnosť môže ovplyvniť odhady porovnávanej účinnosti a predstavuje potenciálny zdroj časovo závislého skreslenia výsledkov. Pacienti liečení TAFA mohli už pri vstupe do štúdie HELIOS-B profitovať z kumulatívneho účinku predchádzajúcej liečby, zatiaľ čo pacienti liečení VUT začali liečbu až pri randomizácii, a preto sa u nich očakávaný terapeutický efekt ešte nemusel plne rozvinúť.
- Povolené súbežné používanie TAFA v rámci jednotlivých ramien VUT a PLA (označované ako „tafamidis drop-in“) v priebehu štúdie HELIOS-B predstavuje zdroj metodologickej neistoty. Keďže rozhodnutie o iniciácii TAFA nebolo randomizované, ale záviselo od klinického uváženia ošetrujúceho lekára, nemožno vylúčiť riziko konfúzneho skreslenia podľa indikácie (confounding by indication, resp. channelling bias) – pacienti, u ktorých bola liečba TAFA iniciovaná, sa mohli systematicky líšiť od pacientov, ktorí ju nezačali užívať, napríklad závažnosťou ochorenia, prognózou alebo dostupnosťou zdravotnej starostlivosti. CDA-AMC uvádza, že tieto rozdiely mohli ovplyvniť klinické výsledky nezávisle od samotného účinku liečby [24]. SÚKL poznamenal, že súbežné podávanie TAFA môže vniesť neistotu čo sa týka interpretácie výsledkov klinickej štúdie, nakoľko nie je možné izolovať a vyhodnotiť klinický prínos samostatného VUT v tejto podskupine pacientov [23]. Predmetom Výzvy na opravu č. 1 bolo identifikovať, či v rámci IPTW analýzy boli vylúčení pacienti, u ktorých bola počas štúdie iniciovaná liečba TAFA („tafamidis drop-in“). DR v odpovedi uviedol, že títo pacienti neboli z IPTW analýzy cenzurovaní v čase iniciácie liečby TAFA. Zároveň však na posúdenie vplyvu „tafamidis drop-in“ na výsledky predložil doplnkovú post hoc analýzu porovnania VUT v monoterapii voči PLA v primárnom kompozitnom ukazovateli ACM a KV udalostí, v ktorej boli údaje po iniciácii liečby TAFA cenzurované. [redacted] DR dodatočne predložená analýza však neposkytuje priame vyhodnotenie vplyvu „tafamidis drop-in“ na pre hodnotenie relevantné IPTW porovnanie VUT monoterapie voči TAFA monoterapii. Určitá miera neistota týkajúca sa možného skreslenia výsledkov tohto nerandomizovaného porovnania preto naďalej pretrváva.
- EAG pre NICE [27, str. 346] aj SÚKL [23] upozornili, že vzhľadom na menšiu veľkosť analyzovaných podskupín a nekonzistentné výsledky naprieč rôznymi analýzami nie je možné vyvodiť jednoznačné závery o rozdieloch medzi podskupinami a tieto výsledky je potrebné interpretovať s opatrnosťou, pričom účinnosť liečby VUT v monoterapii sa môže líšiť v závislosti od etiológie ATTR-CM (dedičná vs. wild-type forma) a funkčnej triedy NYHA.
- DR predložil komparatívne výsledky bezpečnosti pre VUT a PLA z klinickej štúdie HELIOS-B. V rámci výzvy na opravu č. 1 bol DR vyzvaný na doplnenie komparatívnych údajov bezpečnosti VUT voči TAFA v relevantných ukazovateľoch bezpečnosti, nakoľko TAFA predstavuje relevantný komparátor. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 uviedol, že nedisponuje komparatívnymi výsledkami bezpečnosti VUT voči TAFA z IPTW analýzy ani z nepriameho porovnania, keďže takéto analýzy neboli realizované. Zároveň DR predložil údaje zo štúdie HELIOS-B, konkrétne incidenciu SAE, ktoré sa vyskytli u ≥ 3 % pacientov vo VUT alebo TAFA monoterapeutickej podskupine počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie. Predložené údaje predstavujú len čiastočné zhodnotenie bezpečnosti, keďže zahŕňajú výlučne SAE a neposkytujú informácie o výskyte AE bez ohľadu na závažnosť. Zároveň ide o naivné porovnanie monoterapeutických podskupín bez zohľadnenia rozdielov v ich východiskových charakteristikách. Uvedené skutočnosti predstavujú významný zdroj neistoty pri hodnotení komparatívnej bezpečnosti liečby VUT. DR v rámci odpovede na doplňujúce otázky EAG pre NICE [27, str. 194] predložil detailnejšie údaje komparatívnej bezpečnosti VUT voči TAFA zahŕňajúce výskyt AE, SAE, AE vedúcich k ukončeniu liečby a vedúcich k smrti. DR uviedol, že poskytnuté údaje neboli štatisticky upravené, a preto sú ovplyvnené rozdielmi vo východiskových charakteristikách a závažnosti ochorenia medzi uvedenými podskupinami. Hodnotiaca komisia pre NICE dospela k záveru, že je opodstatnené predpokladať podobný bezpečnostný profil pri liečbe VUT a TAFA [35].

DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 predložil limitované výsledky nepriameho porovnania upraveného párovaním bez ukotvenia MAIC (z angl. unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison). Vzhľadom na všeobecne nízku validitu neukotveného porovnania výsledky tohto porovnania podrobne v hodnotení nereportujeme. EAG pre NICE [27, str. 343] poznamenala, že vzhľadom na pretrvávajúce nevyváženosti medzi štúdiami a neistoty s tým spojené, neukotvená MAIC analýza neposkytuje jednoznačný dôkaz o rozdiele v účinnosti medzi VUT a TAFA. Samotný DR v odpovedi na výzvu uviedol, že interpretácia výsledkov je limitovaná z dôvodu pretrvávajúcich rozdielov medzi ramenami aj po štatistických úpravách. Nakoľko obe štúdie zahŕňali spoločné PLA rameno, EAG považovala za realizovateľné ukotvené nepriame porovnanie, konkrétne sieťovú metaanalýzu (NMA, z angl. Network Meta-Analysis) alebo ukotvený MAIC (anchored MAIC), ktoré by mohli poskytnúť relevantné dôkazy na porovnanie účinnosti VUT a TAFA a zároveň zmierniť obavy z nevyváženosti populácií medzi štúdiami. DR v rámci odpovede na výzvu vyššie uvedené dôkazy nepredložil. Vzhľadom na nízku validitu predloženého neukotveného MAIC, preferujeme ako hlavný zdroj údajov pre hodnotenie klinickej účinnosti predloženú IPTW analýzu. Pre kontext však uvádzame, že [redacted].

Externá validita

- Povolené súbežné používanie TAFA v rámci jednotlivých ramien VUT a PLA (označované ako „tafamidis drop-in“) v priebehu štúdie HELIOS-B predstavuje významný zdroj neistoty a znižuje prenositeľnosť výsledkov štúdie do klinickej praxe, nakoľko podľa medzinárodných odporúčaní ACC [11] nie je rutinne odporúčaná kombinovaná liečba viacerých DMT, keďže dostupné klinické dôkazy nepotvrdzujú dodatočný klinický prínos takejto kombinácie. Problematike „tafamidis drop-in“ sa podrobne venujeme v rámci internej validity.
- V rámci protokolu [26] klinickej štúdie HELIOS-B nebolo zloženie BSC zadefinované a údaje o spotrebe jednotlivých liečiv zahrnutých v BSC v rámci sledovaných podskupín VUT a TAFA v monoterapii nie sú k dispozícii. Klinickí odborníci v DR prieskume uviedli štandardné zloženie a dávkovanie BSC v slovenskej praxi, avšak na základe absentujúcich informácií týkajúcich sa BSC v štúdii nie je možné zloženie BSC porovnať, čo znižuje prenositeľnosť výsledkov klinickej štúdie HELIOS-B na populáciu slovenských pacientov.
- Možné rozdiely v charakteristikách sledovanej populácie pacientov v klinickej štúdii HELIOS-B a pacientov v klinickej praxi na Slovensku predstavujú ďalší limit externej validity predloženého klinického porovnania. Ide najmä o odlišné zastúpenie funkčných tried NYHA, pričom v štúdii výrazne prevažovali pacienti v triede NYHA II (viac ako 80 %) v porovnaní so slovenskou klinickou praxou, v ktorej podľa vyjadrení odborníkov v rámci DR prieskumu predstavuje táto skupina približne [redacted] %. Taktiež zastúpenie mužov v rámci klinickej štúdie (viac ako 90 %) nemusí úplne zodpovedať slovenskej praxi, v ktorej sa podľa vyjadrenia odborníkov v DR prieskume podiel mužov medzi pacientmi s ATTR-CM pohybuje približne na úrovni [redacted] %. Tieto rozdiely môžu obmedzovať prenositeľnosť výsledkov štúdie HELIOS-B do klinickej praxe na Slovensku.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos VUT voči TAFA považujeme za nepreukázaný v oblasti klinickej účinnosti a bezpečnosti. Predložené nerandomizované porovnanie s úpravou rozdielov východiskových charakteristík IPTW analýzou podskupín VUT a TAFA v monoterapii v rámci klinickej štúdie HELIOS-B neposkytuje dôkaz o superiorite VUT voči TAFA. Pre účely hodnotenia považujeme VUT a TAFA z pohľadu účinnosti a bezpečnosti za podobné. Predpoklad podobnej účinnosti na základe štatisticky nevýznamných výsledkov je zdrojom významnej neistoty. Neistota vychádza aj z nízkej validity predloženého klinického dôkazu.

Prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA v primárnom ukazovateli úmrtia z akýchkoľvek príčin a opakovaných kardiovaskulárnych udalostí považujeme za nepreukázaný. V 36. mesiaci zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B bola zaznamenaná aspoň jedna z týchto udalostí u [redacted] pacientov v podskupine VUT monoterapie a u [redacted] pacientov v podskupine TAFA monoterapie. Odhadovaný pomer rizík naznačoval numerické zníženie rizika o 17 % (HR = 0,83; 95% CI: 0,54 ; 1,29) v prospech VUT, pričom však rozdiel medzi liečbami nebol štatisticky významný [24].

Prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA v sekundárnom ukazovateli úmrtia z akýchkoľvek príčin považujeme za nepreukázaný. V 42. mesiaci bola zaznamenaná udalosť u [redacted] pacientov v podskupine VUT

monoterapie a [redacted] pacientov v podskupine TAFA monoterapie. Odhadovaný pomer rizík naznačoval numerické zníženie rizika o 19 % (HR = 0,81; 95% CI: 0,5 ; 1,34) v prospech VUT, pričom však rozdiel medzi liečbami nebol štatisticky významný [24].

Prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA v surogátnom sekundárnom ukazovateli závažnosti symptómov srdcového zlyhania hodnotenej prostredníctvom zmeny alebo zachovania funkčnej triedy NYHA považujeme za nepreukázaný. V 30. mesiaci zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B dosiahlo stabilný alebo zlepšený zdravotný stav v rámci funkčnej triedy NYHA [redacted] pacientov v podskupine VUT monoterapie a [redacted] pacientov v podskupine TAFA monoterapie. Pacienti v podskupine VUT mali [redacted] šancu dosiahnutia sledovaného stavu v porovnaní s pacientami v podskupine TAFA, [redacted].

Prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA v kvalite života hodnotenej prostredníctvom dotazníka EQ-5D-5L považujeme za nepreukázaný, [redacted]. Porovnanie údajov z dotazníka KCCQ hodnotiaceho kvalitu života medzi relevantnými podskupinami VUT a TAFA v monoterapii sme nemali k dispozícii. Kvalitu života pri liečbe VUT a komparátorom považujeme na základe výsledkov IPTW analýzy štúdie HELIOS-B za podobnú.

Pre účely hodnotenia považujeme VUT a TAFA z pohľadu bezpečnosti za podobné, uvedený predpoklad je spojený s neistotou. Na základe predložených čiastkových údajov o komparatívnej bezpečnosti VUT a TAFA medzi nevyváženými populáciami, ktoré zohľadňujú iba výskyt SAE, nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť rozdiely v bezpečnostných profiloch oboch liečob. Porovnanie vychádza z naivného porovnania nerandomizovaných podskupín bez zohľadnenia rozdielov vo východiskových charakteristikách pacientov prostredníctvom štatistického váženia alebo inej vhodnej metódy. DR v rámci zahraničného hodnotenia NICE (TA1115) predložil detailnejšie údaje o komparatívnej bezpečnosti VUT a TAFA, hoci rovnako išlo o naivné porovnanie bez štatistickej úpravy o rozdiely medzi porovnávanými podskupinami. V súlade so záverom hodnotiacej komisie pre NICE bezpečnostný profil oboch liečob za podobný.

V rámci hodnotenia boli identifikované viaceré limitácie predloženého klinického dôkazu, ktoré znižujú istotu a robustnosť výsledkov porovnania VUT voči TAFA v monoterapii. Validitu klinického dôkazu považujeme za nízku. **Internú validitu** klinického dôkazu limituje najmä skutočnosť, že ide o nerandomizované porovnanie VUT voči TAFA v monoterapii prostredníctvom IPTW analýzy v rámci štúdie HELIOS-B, ktorá bola vykonaná post hoc, a negarantuje férové porovnanie hodnotených podskupín. Taktiež reziduálne nerovnováhy vo východiskových charakteristikách sledovaných podskupín môžu viesť k zvýšenej neistote pri odhade liečebného efektu. Ďalším významným zdrojom neistoty je rozdielna dĺžka expozície TAFA a VUT na začiatku štúdie v dôsledky užívania TAFA pred vstupom do štúdie. Pacienti liečení TAFA mali pred vstupom do štúdie dlhšiu predštudijnú expozíciu, zatiaľ čo pacienti liečení VUT začali liečbu až pri randomizácii, čo môže viesť k časovo závislému skresleniu výsledkov vzhľadom na postupný nástup účinku liečby. Ako problematické hodnotíme aj možné zahájenie liečby TAFA („tafamidis drop-in“) v priebehu štúdie HELIOS-B v oboch ramenách VUT aj PLA. Začatie súbežnej liečby TAFA v priebehu zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B znižuje internú validitu porovnania VUT voči TAFA. Keďže údaje pacientov po iniciácii TAFA neboli v IPTW analýze cenzurované. Výsledky mohli byť ovplyvnené súbežnou liečbou VUT a TAFA, čo komplikuje izolované posúdenie účinku samotného VUT. Taktiež absencia údajov komparatívnej bezpečnosti v rámci IPTW analýzy a predložené čiastkové údaje o bezpečnosti, ktoré vychádzajú z naivného porovnania hodnotených podskupín bez zohľadnenia rozdielov v ich východiskových charakteristikách, predstavujú zdroj neistoty. **Externá validita** je obmedzená najmä povoleným súbežným podávaním TAFA (označené ako „tafamidis drop-in“) v podskupine VUT v monoterapii. Podľa medzinárodných odporúčaní nie je rutinne odporúčané kombinovať viaceré DMT liečby kvôli nedostatočne potvrdenému klinickému prínosu kombinácie. Nepredpokladáme kombinované/súbežné použitie VUT a TAFA v klinickej praxi na Slovensku. Možné rozdiely v charakteristikách sledovanej populácie pacientov v klinickej štúdii HELIOS-B a pacientov v klinickej praxi na Slovensku predstavujú ďalší limit externej validity predloženého klinického porovnania. Rozdiely sme identifikovali v zastúpení kategórie NYHA II a zastúpení mužov.

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. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti analýzu užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost Utility Analysis), v ktorej porovnával liečbu VUT voči liečbe TAFA. Vzhľadom na to, že predložené klinické dôkazy nepreukázali prínos liečby VUT oproti TAFA, považujeme klinický prínos oboch liečob za porovnateľný v súlade so závermi zahraničných hodnotení NICE [35], SÚKL [23] a CDA-AMC [24]. Z tohto dôvodu bol základný scenár DR upravený na analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost Minimisation Analysis). Tento upravený scenár predstavuje nový základný scenár, voči ktorému sú v ďalšej časti hodnotenia posudzované a opísané všetky vykonané NIHO zmeny.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil kohortový Markovov model, ktorý rozlišuje štyri zdravotné stavy definované podľa klasifikácie tried NYHA (I–IV) a absorpčný stav smrť. Dĺžka cyklu je 3 mesiace, pričom model využíva Simpsonovo pravidlo jednej tretiny na korekciu cyklu na polovicu. Vo farmakoekonomickom modeli (FEM) je modelovaný celoživotný horizont (24 rokov) a priemerný vek pacientov vstupujúcich do modelu je 76 rokov. Za komparátor bol považovaný TAFA, pričom následná liečba predstavovala BSC. Bola zvolená perspektíva platcu. Diskontná sadzba 5 % bola použitá pre náklady aj prínosy a bol použitý prístup diskontovania po cykloch. Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 10).

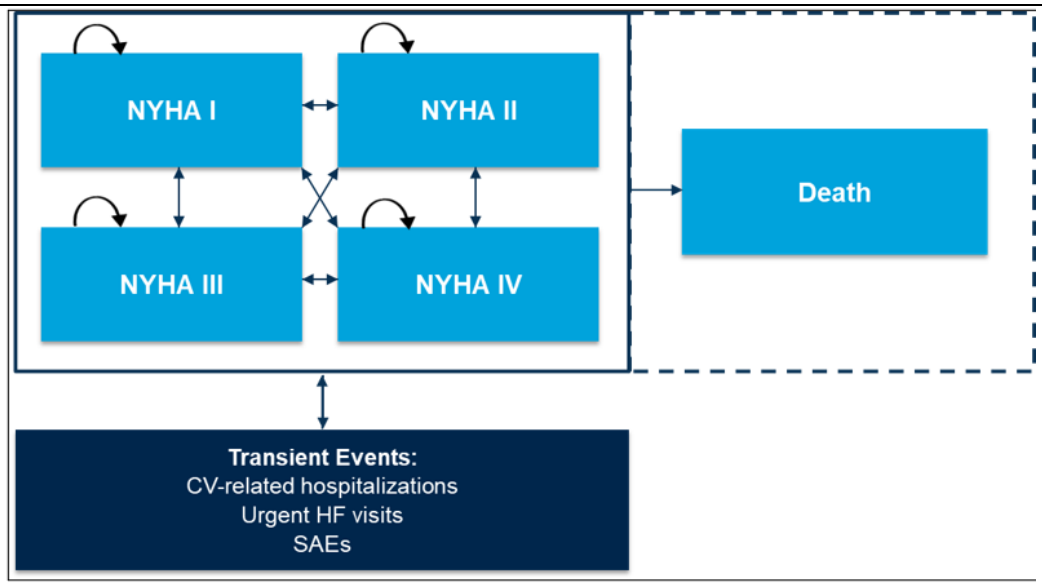
Klinické vstupy pre model nákladovej efektívnosti, vrátane prechodových pravdepodobností (PP), miery prežívania a výskytu závažných nežiaducich udalostí boli odvodené z troch podskupín pacientov v rámci štúdie HELIOS-B:

- Monoterapia VUT: pacienti zaradení do ramena s VUT v rámci podskupiny s monoterapiou (t. j. bez súčasného užívania TAFA na začiatku liečby; n = 196).
- Monoterapia TAFA: pacienti v ramene s placebom v celkovej populácii štúdie HELIOS-B, ktorí užívali TAFA ako sprievodnú liečbu (n = 129).
- BSC: pacienti v ramene s placebom v populácii s monoterapiou (t. j. bez užívania TAFA; n = 199). Táto podskupina predstavuje symptomatickú liečbu.

Pacienti vstupujú do modelu v triedach NYHA I – III podľa distribúcie pacientov v štúdii HELIOS-B a môžu prechádzať medzi jednotlivými stavmi alebo zomrieť. PP medzi triedami NYHA boli odvodené z údajov zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B a konvertované zo 6-mesačných na 3-mesačné intervaly podľa metodiky Briggs a kol., 2006 [36]. PP sú počas prvých 30. mesiacov časovo závislé, avšak po 30. mesiaci sú extrapolované ako priemer hodnôt pozorovaných v posledných dvoch obdobiach (18 – 24 mesiacov a 24 – 30 mesiacov) a zostávajú konštantné. Po ukončení aktívnej liečby (VUT/TAFA) sa uplatňujú PP zodpovedajúce podskupine BSC. Celkové prežívanie bolo modelované pomocou extrapolácií prispôsobených individuálnym údajom pacientov zo štúdie HELIOS-B do 42. mesiaca. V podskupine VUT bol použitý log-logistický model, v podskupine TAFA log-normálny model. Maximálna dĺžka prežívania bola ohraničená mortalitou všeobecnej populácie na Slovensku podľa veku a pohlavia [37]. Riziko úmrtia pacientov bolo závislé od liečby a nie priamo od zaradenia do triedy NYHA, pričom počet

zomretých pacientov v každom cykle bol rozdelený medzi jednotlivé zdravotné stavy (NYHA I – IV) na základe pomeru rizík (HR, z angl. Hazard Ratio) popísaného v literatúre [38].

Obrázok 10: Štruktúra farmakoekonomického modelu



CV = kardiovaskulárny; HF = zlyhanie srdca; NYHA = *New York Heart Association*; SAE = závažné nežiaduce udalosti

[4]

Model zohľadňuje hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin, akútne návštevy lekára z dôvodu srdcového zlyhávania a SAE, ktorá sa vyskytli u ≥ 3 % pacientov v ktoromkoľvek liečebnom ramene počas dvojito zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B, v prínosoch aj nákladoch. Pravdepodobnosť výskytu hospitalizácií a akútnych návštev lekára závisí od zaradenia pacienta do konkrétnej triedy NYHA, zatiaľ čo SAE sú modelované samostatne pre jednotlivé liečebné ramená.

Úroveň kvality života (utilita) v jednotlivých triedach NYHA vychádza z údajov EQ-5D-5L zo štúdie HELIOS-B pre populáciu všetkých randomizovaných pacientov (ITT, z angl. Intention To Treat), konvertovaných na EQ-5D-3L, pričom nie je závislá od liečby. Hodnoty utilít odvodené zo štúdie boli následne upravené tak, aby neprekračovali hodnoty bežnej populácie Veľkej Británie prispôsobené veku a pohlaviu, pričom rozdiel medzi pôvodnou (neobmedzenou) a upravenou (obmedzenou) hodnotou utility pri NYHA I bol následne aplikovaný aj pri ostatných zdravotných stavoch. Model zohľadňuje pokles kvality života vplyvom starnutia podľa Hernandez-Alava [39] a disutility spojené s hospitalizáciami, akútnymi návštevami a závažnými nežiaducimi udalosťami.

Model zahŕňa náklady na liečbu, manažment ochorenia, monitoring, hospitalizácie a terminálnu starostlivosť. Náklady na administráciu (podanie subkutánnej injekcie v nemocnici) sú zahrnuté iba pri VUT, keďže TAFA sa podáva perorálnou formou. Ceny liekov vychádzajú zo Zoznamu kategorizovaných liekov k 1. 2. 2026 a dávkovanie je v súlade so SPC. Model zahŕňa náklad na nespotrebované pol balenie liečiva TAFA. V oboch podskupinách je pacientom súčasne poskytovaná BSC, pričom zastúpenie liečiv v rámci BSC DR modeloval na základe predloženej analýzy manažmentu ATTR-CM na Slovensku [22]. Po ukončení aktívnej liečby pacienti pokračujú na BSC. Pacienti môžu byť v ktoromkoľvek stave okrem smrti hospitalizovaní z dôvodu kardiovaskulárnych udalostí alebo môžu absolvovať akútne nemocničné návštevy z dôvodu srdcového zlyhávania. Miera výskytu týchto udalostí závisí od triedy NYHA a jednotkové náklady DR stanovil na základe predloženej analýzy [22]. Náklady na AE sú v modeli aplikované ako jednorazový náklad v prvom modelovanom cykle. Náklad spojený s terminálnym štádiom ochorenia sa v modeli taktiež aplikuje ako jednorazový náklad pri úmrtí každého pacienta.

Náklady na liečbu sa aplikujú podľa času do ukončenia liečby a triedy NYHA, pričom pacienti dostávajú aktívnu liečbu iba v triedach NYHA I – III. Ukončenie liečby z nefatálnych príčin (TTNFTD, z angl. Time to Non-fatal Treatment Discontinuation) bolo modelované prostredníctvom parametrizácie (gamma) pre obe podskupiny VUT a TAFA na základe údajov o ukončení liečby z nefatálnych príčin v podskupine VUT v štúdii HELIOS-B, keďže údaje o prerušení liečby TAFA neboli dostupné. Po ukončení liečby VUT sa predpokladalo postupné vyprchanie účinku

počas 21 mesiacov prostredníctvom časovo variabilného kombinovania PP pre podskupiny VUT a BSC. V prípade pacientov, ktorí ukončili liečbu TAFA, boli ihneď po ukončení aktívnej liečby aplikované PP podľa BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Predložený typ farmakoekonomickej analýzy vo forme CUA **neakceptujeme**.

Vzhľadom na nepreukázaný prínos v účinnosti, kvalite života a porovnateľnú bezpečnosť preferujeme typ farmakoekonomickej analýzy vo forme CMA. Tento prístup je však spojený s významnou neistotou, keďže nepreukázanie štatisticky významného rozdielu v účinnosti medzi liečbami automaticky nepotvrdzuje ich terapeutickú ekvivalenciu ani nevylučuje možnosť nižšej účinnosti VUT oproti TAFA. Vzhľadom na metodologické limitácie štúdie HELIOS-B a predloženej IPTW analýzy preto považujeme predpoklad porovnateľnej účinnosti za nedostatočne podložený a neistý.

V predloženom FEM boli pre tento účel vykonané nižšie uvedené zmeny:

- **Neakceptujeme** modelovanie odlišných PP medzi triedami NYHA pre podskupiny VUT a TAFA v monoterapii. PP pre podskupinu TAFA v monoterapii sme nastavili podľa PP pre podskupinu VUT v monoterapii. DR modeluje klinický prínos liečby VUT voči TAFA prostredníctvom použitia odlišných PP medzi jednotlivými triedami NYHA I – IV, ktoré vychádzajú z pozorovaných zmien zdravotného stavu pacientov v podskupinách VUT a TAFA v štúdii HELIOS-B. Výsledky predloženej IPTW analýzy podskupín však nepreukázali štatisticky významný rozdiel v ukazovateli zmeny/zachovania triedy NYHA medzi VUT a TAFA, čo poznamenala aj EAG pre NICE [27]. EAG tiež považovala extrapoláciu PP po 30 mesiacoch za neistú, keďže DR predpokladal zachovanie trendu pozorovaného v posledných obdobiach štúdie HELIOS-B (18 – 24 a 24 – 30 mesiacov) počas celého zvyšku časového horizontu. Tento predpoklad nemusí odrážať skutočný dlhodobý priebeh progresie ATTR-CM v rámci časového horizontu modelu, pričom EAG upozornila na klinickú neplauzibilitu niektorých prechodov medzi triedami NYHA v štúdii HELIOS-B [27, str. 358, 363]. EAG uviedla, že niektoré PP nie sú klinicky plauzibilné a pravdepodobne mohli byť ovplyvnené distribúciou závažnosti ochorenia u pacientov na začiatku štúdie HELIOS-B aj samotným vážením podskupín v rámci IPTW analýzy [27].
- **Neakceptujeme** modelovanie rozdielneho celkového prežívania pre podskupiny VUT a TAFA v monoterapii. OS pacientov v podskupine TAFA sme nastavili podľa OS v podskupine VUT. DR modeluje klinický prínos liečby VUT voči TAFA prostredníctvom modelovania odlišného OS pre tieto podskupiny s využitím rozdielnych parametrizácií (log-logistickej pre VUT a log-normálnej pre TAFA), čím predpokladá rozdiel v dlhodobej mortalite medzi oboma liečbami. Avšak poskytnuté výsledky klinickej štúdie HELIOS-B a IPTW analýzy dát pre podskupiny VUT a TAFA v monoterapii nepreukázali štatistický významný rozdiel v ukazovateli úmrtia z akýchkoľvek príčin medzi podskupinami, na základe čoho predpokladáme rovnakú mieru prežívania pre obe podskupiny. EAG pre NICE [27] konštatovala, že OS dáta zo štúdie HELIOS-B sú nezrelé vzhľadom na nízku mortalitu a preto považuje extrapoláciu OS za vysoko neistú. Taktiež poznamenala, že voľba parametrizácií pre podskupiny VUT a TAFA môže viesť k potenciálnemu nadhodnoteniu relatívneho účinku VUT, ktorý nie je dostatočne podložený klinickými dátami. Z dôvodu absencie štrukturálneho prepojenia medzi OS a progresiou ochorenia a vzhľadom na predpoklad klesajúceho rizika pri log-logistickej a log-normálnej parametrizácii sú extrapolácie neisté. Preto EAG preferovala použitie exponenciálnej distribúcie pre VUT, ktorá nepredpokladá klesajúce riziko v dlhodobom horizonte, a vzhľadom na predpoklad rovnakej klinickej účinnosti VUT a TAFA odporučila použiť rovnakú OS krivku pre obe liečby.
- **Akceptujeme s neistotou** štruktúru predloženého Markovovho modelu a modelovanie celkového prežívania nezávisle od progresie ochorenia a prechodu pacientov medzi triedami NYHA. EAG pre NICE [27, str. 353] poznamenala, že absencia priameho prepojenia medzi zhoršením funkčného stavu podľa triedy NYHA a mortalitou v modeli predstavuje zásadnú štrukturálnu limitáciu a môže potenciálne viesť k nekonzistentným a klinicky neplauzibilným predikciám dlhodobého prežívania pacientov.
- **Akceptujeme** modelovanie celkového prežívania pacientov bez zohľadnenia zvýšeného rizika pacientov spojeného s ochorením ATTR-CM v porovnaní so všeobecnou populáciou. Preferovali by sme použitie štandardizovaného pomeru úmrtnosti (SMR, z angl. Standardized Mortality Ratio), ktorý by umožnil zohľadniť zvýšenú mortalitu pacientov s ATTR-CM voči všeobecnej populácii a tak realistickejšie modelovať ich celkové prežívanie vzhľadom na ochorenie. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.
- **Neakceptujeme** modelovanie postupného vyprchania prínosu (z angl. waning effect) liečby VUT. Pre pacientov v podskupine VUT v monoterapii sme nastavili okamžité vyprchanie účinku VUT po ukončení aktívnej liečby tak, aby pacienti prechádzali medzi jednotlivými stavmi na základe PP medzi

triedami NYHA podľa podskupiny BSC. DR v modeli predpokladal okamžitý pokles účinku TAFA po ukončení aktívnej liečby, pričom pacienti prechádzali medzi jednotlivými stavmi na základe PP medzi triedami NYHA podľa podskupiny BSC. V prípade hodnotenej intervencie však DR v predpokladal postupný pokles účinku VUT po ukončení aktívnej liečby, ktorý bol zohľadnený ako vyprchávanie klinického prínosu VUT počas 21 mesiacov. PP medzi NYHA triedami sa v rámci tohto obdobia v modeli postupne menili z hodnôt zodpovedajúcich podskupine VUT na hodnoty pre podskupiny BSC (pacienti bez aktívnej liečby). Z uvedeného rozdielu v modelovaní vyprchania prínosu medzi VUT a TAFA vyplynulo, že aj v prípade nastavenia rovnakých PP pre obe liečivá vzhľadom na predpoklad podobného klinického prínosu, liečba VUT generovala prínos v dôsledku rôzneho vyprchania prínosu na úroveň BSC. Vzhľadom na odstránenie klinického prínosu liečby VUT voči TAFA z dôvodu nedostatku klinických dôkazov nepovažujeme za opodstatnené modelovanie rozdielneho pretrvávania účinkov medzi liečbami a postupné vyprchanie účinku liečby VUT sme odstránili. EAG pre NICE [27, str. 373] a klinickí odborníci pre CDA-AMC [24, str. 51] považovali predpoklad DR o postupnom vyprchaní účinku VUT po ukončení liečby za neistý, keďže nezohľadňuje dôvod ukončenia liečby. Hodnotiaca komisia pre NICE [27] preferovala predpoklad žiadneho účinku liečby po jej ukončení pri oboch liečivách a poznamenala, že potenciálne postupné vyprchanie účinku VUT po ukončení liečby možno považovať za nezachytený prínos.

- **Neakceptujeme** modelovanie klinického prínosu liečby VUT v oblasti kvality života, nakoľko v rámci predloženého klinického dôkazu nebol preukázaný v štúdii HELIOS-B štatisticky významný rozdiel v kvalite života medzi podskupinami VUT a TAFA v monoterapii. Pre podskupiny VUT a TAFA sme nastavili rovnaké PP medzi zdravotnými stavmi, čím sa odstránil rozdiel v kvalite života vyplývajúci z rozdielnej progresie ochorenia medzi VUT a TAFA. DR v modeli odvodil hodnoty utilít podľa jednotlivých tried NYHA, pričom rozdiely v kvalite života medzi podskupinami vyplývali nepriamo z rozdielnych prechodových pravdepodobností.
- **Neakceptujeme** modelovanie rozdielnej klinickej bezpečnosti medzi liečbami VUT a TAFA. Incidenciu závažných AE sme v podskupine TAFA nastavili podľa incidencie AE v podskupine VUT. DR v modeli zohľadnil závažné AE súvisiace s liečbou, ktoré sa vyskytli u ≥ 3 % pacientov v ktoromkoľvek liečebnom ramene počas dvojito zaslepenej fázy štúdie HELIOS-B. Údaje o incidencii závažných AE v modeli boli založené na nevážených odhadoch. V rámci žiadosti DR nepredložil priame porovnanie klinickej bezpečnosti medzi podskupinami VUT a TAFA v monoterapii a v rámci IPTW analýzy nebola klinická bezpečnosť v rámci podskupín hodnotená. Na základe uvedených skutočností nie je možné vyhodnotiť klinický prínos liečbu VUT v parametroch bezpečnosti, čo uviedla aj CDA-AMC [24]. Predpoklad podobného bezpečnostného profilu VUT a TAFA preto zostáva neistý vzhľadom na absenciu priameho porovnania výsledkov klinickej bezpečnosti medzi týmito liečbami.
- **Akceptujeme** zvolený komparátor (TAFA) v rámci modelu v súlade s dostupnou hradenou liečbou na Slovensku v čase podania žiadosti o kategorizáciu lieku Amvuttra. V priebehu hodnotenia bol kategorizovaný liek Beyonttra (liečivo akoramidis) v indikácii na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou, ktorí sú v triedach I – II vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA (New York Heart Association), ktorý by v danej populácii predstavoval relevantný komparátor.
- Ostatné nastavenia DR **akceptujeme.**

5.1.2 Populácia

Akceptujeme s neistotou zahrnutie pacientov s funkčnou triedou NYHA III do modelovanej populácie. V priebehu hodnotenia došlo k návrhu na zúženie cieľovej populácie pacientov v rámci IO pre komparátor (TAFA) na pacientov s funkčnou triedou NYHA I – II (bližšie v časti 3.6). Nesúlad medzi modelovaním širšej cieľovej populácie pacientov (NYHA I – III) a predpokladanou cieľovou populáciou v klinickej praxi (NYHA I – II) predstavuje zdroj neistoty, pričom zahrnutie pacientov s NYHA III do modelovanej populácie predstavuje konzervatívne nastavenie. Pri ostatných nastaveniach NIHO (popísané v častiach 5.1.3 a 5.1.6) by táto zmena (nezahrnutie pacientov s funkčnou triedou NYHA III do cieľovej populácie) vzhľadom na použitie CMA analýzy nemala významný vplyv na nákladovo efektívnu úhradu. Vyradenie pacientov s funkčnou triedou NYHA III z cieľovej populácie vedie k zníženiu celkových nákladov na liečbu, pričom nákladovo efektívna úhrada by zodpovedala [redacted] % zľave z požadovanej úhrady za balenie VUT.

Akceptujeme charakteristiky pacientskej populácie zo štúdie HELIOS-B. Preferujeme vstupné charakteristiky zodpovedajúce údajom pacientskej populácie na Slovensku, ktoré DR predložil v rámci prieskumu. Podľa DR oslovených špecialistov predstavuje zastúpenie mužov medzi pacientami s ATTR-CM [redacted] % a zastúpenie pacientov v jednotlivých NYHA triedach bolo odhadnuté nasledovne: NYHA I – [redacted] %, NYHA II – [redacted] % a NYHA III – [redacted] %. DR v modeli použil vstupné charakteristiky pacientov v rámci podskupiny VUT monoterapie v štúdii HELIOS-

B. Mediánový vek pacientov bol 76 rokov, podiel mužov predstavoval 91,4 % a zastúpenie pacientov v jednotlivých NYHA triedach bolo nasledovné: NYHA I – 11,7 %, NYHA II – 80,3 % a NYHA III – 8 %. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.3 Klinická účinnosť

Adekvátnosť použitého postupu v základnom scenári od DR vzhľadom na CMA podrobnejšie nehodnotíme.
Neakceptujeme modelovanie rozdielnej klinickej účinnosti medzi liečbami VUT a TAFA. V rámci modelovania sme nastavili rovnaké parametre klinickej účinnosti pre obe podskupiny podľa údajov pre podskupinu VUT z dôvodu nepreukázaného prínosu liečby VUT voči TAFA (bližšie v častiach 4.5.2 a 5.1.1).

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Adekvátnosť použitého postupu v základnom scenári od DR vzhľadom na CMA podrobnejšie nehodnotíme.
Neakceptujeme modelovanie rozdielnej klinickej bezpečnosti medzi liečbami VUT a TAFA. V rámci modelovania sme nastavili rovnaké parametre klinickej bezpečnosti pre obe podskupiny podľa údajov pre podskupinu VUT z dôvodu nepreukázaného prínosu liečby VUT voči TAFA (bližšie v častiach 4.5.2 a 5.1.1).

5.1.5 Údaje o kvalite života

Adekvátnosť použitého postupu v základnom scenári od DR vzhľadom na CMA podrobnejšie nehodnotíme.
Neakceptujeme modelovanie rozdielnej klinickej účinnosti medzi liečbami VUT a TAFA. V rámci modelovania sme nastavili rovnaké parametre klinickej účinnosti pre obe podskupiny podľa údajov pre podskupinu VUT z dôvodu nepreukázaného prínosu liečby VUT voči TAFA (bližšie v častiach 4.5.2 a 5.1.1).

5.1.6 Náklady

Čas na liečbe (TOT, z angl. Time On Treatment)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na intervenciu a komparátory

Neakceptujeme náklady na liečivo TAFA podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 1.2.2026 – 28.2.2026. Aplikujeme náklady podľa uzatvorenej dohody o riadenom vstupe - zmluvy o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. Managed Entry Agreement) a jej dodatkov vo výške [redacted] € za balenie. Údaj o výške úhrady poskytlo MZ SR dňa 18.06.2026. Platnosť uvedenej dôvernej úhrady v čase vydania hodnotenia nemožno overiť, nakoľko nám v priebehu hodnotenia MZ SR neposkytlo MEA zmluvu týkajúcu sa vyššie uvedenej úhrady. Uvedená zmena zvýšila inkrementálne náklady VUT voči TAFA o [redacted] €.

Neakceptujeme výpočet nákladov na nespotrebované časti balenia TAFA. DR modeluje zahrnutie odpadu ako pripočítanie nákladu na polovicu nespotrebovaného balenia TAFA k celkovým diskontovaným aj nediskontovaným nákladom za komparátor. K diskontovaným celkovým nákladom na farmakoterapiu TAFA sme zahrnuli náklady na polovicu nespotrebovaného balenia TAFA so zohľadnením diskontácie podľa vzorca:

$$^1/_2 * \text{náklady za jedno balenie} * \frac{\text{diskontované celkové náklady za liek}}{\text{nediskontované celkové náklady za liek}}$$

Zmena nemala významný vplyv na zmenu inkrementálnych nákladov VUT voči TAFA.

Ostatné nastavenia DR **akceptujeme**.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme modelovanie nákladov na následnú liečbu, ktorá predstavuje BSC. Preferovali by sme modelovanie nákladov BSC podľa aktuálneho ZKL [16]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné nastavenia DR **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Akceptujeme modelované náklady na podanie VUT. DR v rámci modelu v každom cykle liečby aplikoval náklady na podanie VUT vo forme subkutánnej injekcie v nemocnici. SPC lieku Amvuttra [15] uvádza, že liek môže podávať zdravotnícky pracovník, pacient alebo opatrovateľ. Preferovali by sme zohľadnenie možnosti podávania liečiva VUT pacientom alebo opatrovateľom v rámci modelovania nákladov na podávanie. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme náklady na manažment ochorenia. DR v každom cykle modelu aplikoval náklady na manažment ochorenia odvodené z analýzy manažmentu liečby ATTR-CM (Bónová, 2025) [22], pričom uvedené náklady za jednotlivé zdravotné výkony sú uvedené ako priemerné ročné náklady. Preferovali by sme zapracovanie nákladov prepočítaných na cyklus a nie rok. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné nastavenia DR **akceptujeme**.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné a FER spĺňa požiadavky definované v metodickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzibility. Celkovo FEM pracuje spoľahlivo, pričom výsledky sa prepočítavajú automaticky a bezprostredne po zmene vstupných parametrov.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

DR v žiadosti predložil CUA analýzu porovnania prínosu VUT voči komparátoru TAFA (Tabuľka 11). Vzhľadom na nepreukázaný klinický prínos VUT v rámci predloženej IPTW analýzy, považujeme prínos VUT porovnateľný s prínosom TAFA a za základný scenár považujeme CMA analýzu porovnania nákladov na liečbu VUT a TAFA (Tabuľka 12). Liečba VUT v základnom scenári dosahuje voči liečbe TAFA inkrementálne náklady vo výške [redacted] €, a preto nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti v pôvodnom základnom scenári predloženom DR - informatívne

Výsledky	Vutrisiran	Tafamidis
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
NYHA I	[redacted]	[redacted]
NYHA II	[redacted]	[redacted]
NYHA III	[redacted]	[redacted]
NYHA IV	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Prínosy (QALY)		
NYHA I	[redacted]	[redacted]
NYHA II	[redacted]	[redacted]
NYHA III	[redacted]	[redacted]
NYHA IV	[redacted]	[redacted]
Disutility AE	[redacted]	[redacted]
Disutility prechodné udalosti	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady (€)		
Náklady na lieky	[redacted]	461 969
Náklady na podanie	[redacted]	0
Náklady na podpornú liečbu	[redacted]	3 773
Náklady na manažment ochorenia (mimo hosp.)	[redacted]	9 276
Náklady na hospitalizácie	[redacted]	4 291
Náklady na manažment nežiaducich udalostí	[redacted]	796
Náklady na terminálne štádium	[redacted]	1 834
Spolu	[redacted]	**481 939**
Vutrisiran vs. Tafamidis		
Inkrementálne QALY	-	[redacted]
Inkrementálne náklady (€)	-	[redacted]
ICUR (€/QALY)	-	[redacted]
Prahová hodnota (€/QALY) [11]	-	243 508 €/QALY

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

[11] Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

Tabuľka 12: Výsledky nákladovej efektívnosti v novom základnom scenári predloženom DR

Výsledky	Vutrisiran	Tafamidis
Náklady (€)		
Náklady na lieky	[redacted]	591 339
Náklady na podanie	[redacted]	0
Náklady na podpornú liečbu	[redacted]	3 989
Náklady na manažment ochorenia (mimo hosp.)	[redacted]	7 988
Náklady na hospitalizácie	[redacted]	3 015
Náklady na manažment nežiaducich udalostí	[redacted]	456
Náklady na terminálne štádium	[redacted]	1 807
Spolu	[redacted]	**608 594**
Vutrisiran vs. Tafamidis		
Inkrementálne náklady (€)	-	[redacted]

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

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára ukazuje, že VUT nie je nákladovo efektívny voči komparátoru TAFA pri požadovanej úhrade. Na základe predložených dôkazov a pri modelovaní sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme v upravili, aby korešpondovali s klinickými dôkazmi a odrážali aktuálne skutočnosti a postupy. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru voči TAFA. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1.

Z dôvodu predpokladu rovnakého klinického prínosu bola pre porovnanie zvolená CMA. Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zapracovanie dôvernej úhrady pre TAFA ([redacted] €).
- Zapracovanie odpadu k nákladom na TAFA podľa NIHO (zmena má zanedbateľný vplyv na výsledok).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Z dôvodu použitia analýzy typu CMA uvádzame len porovnanie nákladov. Podľa NIHO nastavenia dosahuje VUT voči TAFA inkrementálne náklady vo výške [redacted] €.

Aby Amvuttra bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 60 282,81 € a zľavu [redacted] % voči požadovanej úhrade vo výške [redacted] €.

Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

Výsledky	Vutrisiran	Tafamidis
Náklady (€)		
Náklady na lieky	[redacted]	[redacted]
Náklady na podanie	[redacted]	[redacted]
Náklady na podpornú liečbu	[redacted]	[redacted]
Náklady na manažment ochorenia (mimo hosp.)	[redacted]	[redacted]
Náklady na hospitalizácie	[redacted]	[redacted]
Náklady na manažment nežiaducich udalostí	[redacted]	[redacted]
Náklady na terminálne štádium	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Vutrisiran vs. Tafamidis		
Inkrementálne náklady (€)	-	[redacted]

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

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 £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 14: 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 zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy**
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- Predpoklad porovnateľnej účinnosti VUT a TAFA na základe výsledkov z IPTW analýzy a následné vykonanie analýzy typu CMA.
- Predpoklad rovnakej bezpečnosti liečby VUT a TAFA, keďže predložená IPTW analýza nehodnotila rozdiely v bezpečnostnom profile medzi liečbami.

V modeli zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- Predpoklad okamžitej straty prínosov aktívnej liečby VUT po jej ukončení (t. j. bez prítomného waning efektu), nakoľko neexistujú dostatočné klinické dôkazy, ktoré by spoľahlivo kvantifikovali pretrvávanie účinku liečby VUT po jej ukončení.
- Modelovanie širšej cieľovej populácie pacientov vrátane pacientov s funkčnou triedou NYHA III a horším zdravotným stavom.

Základný scenár DR zahŕňal viaceré zdroje neistoty, ktoré však vzhľadom na charakter analýzy typu CMA nemajú vplyv na nákladovo efektívnu úhradu v NIHO nastaveniach:

- Modelovanie celkového prežívania nezávisle od progresie ochorenia a prechodu pacientov do jednotlivých tried NYHA.
- Modelovanie mortality bez zohľadnenia zvýšeného rizika úmrtia spojeného s ochorením v porovnaní so všeobecnou populáciou.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

- **Neakceptujeme** modelované náklady na farmakoterapiu (náklady na TAFA bez následnej liečby). Náklady na TAFA sme upravili podľa uzatvorenej dohody o riadenom vstupe (MEA) v súlade s FEM. DR modeloval náklady na TAFA za balenie [redacted].
- **Neakceptujeme** rozdielne modelovanie času do ukončenia liečby predložené DR pre VUT a TAFA. Vzhľadom na predpoklad podobnej klinickej účinnosti a bezpečnosti (viac v časti 4.5) sme modelovali čas do ukončenia liečby v podskupine TAFA podľa ToT krivky pre VUT v súlade s FEM v NIHO nastaveniach. DR v rámci FER [4, str. 61] uviedol predpoklad, že miera ukončenia liečby z nefatálnych príčin (TTNFTD) je v podskupine VUT a TAFA rovnaká vzhľadom na nedostatok potrebných údajov pre podskupinu TAFA v rámci klinickej štúdie HELIOS-B. Preto nepovažujeme rozdielne modelovanie ToT pre VUT a TAFA za opodstatnené.
- **Neakceptujeme** použitý predpoklad DR o penetrácii trhu. Vzhľadom na dostupnosť TAFA ako liečby ATTR-CM v súčasnej klinickej praxi a predpokladu o rovnakej účinnosti oboch liečob predpokladáme rovnomerné zdieľanie trhu medzi liekmi Amvuttra (VUT) a Vyndaqel (TAFA) v pomere 1 : 1 a zároveň nábeh na cieľový podiel na trhu v priebehu 3 rokov v súlade s predchádzajúcim NIHO hodnotením lieku Beyonttra č. 175 [3] (Tabuľka 18).
- **Neakceptujeme** odvodenie počtu pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) podľa DR.
    - DR odvodil PSVL na základe predikcie počtu pacientov liečených liekom Vyndaqel, ktorá pre rok 2025 vychádzala z podielu spotreby balení, priemerného počtu balení na pacienta a z priemerného absolútneho medzikvartálneho prírastku pacientov v Q1–Q3/2025 (po zaokrúhlení medzikvartálny nárast o [redacted] pacientov). Medziročný nárast počtu pacientov medzi rokmi 2024 a 2025 ([redacted] pacientov) DR aplikoval aj na koncoročný počet pacientov v roku 2025, na základe čoho odvodil predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu pre rok 2026.
    - Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu sme odvodili z údajov NCZI o počte spotrebovaných balení lieku Vyndaqel (Q1 2023 až Q1 2026) [40]. Na účely odhadu počtu liečených pacientov pre rok 2025 z údajov o spotrebe balení lieku Vyndaqel sme pre obdobie Q1 2025 až Q1 2026 vychádzali z veľkosti balenia (30 kapsúl) uvedeného v ZKL [16] a odporúčaného dávkovania podľa SPC [19], t. j. 1 kapsula denne. Pri predpoklade pravidelného užívania tak jeden pacient spotrebuje 3 balenia za štvrťrok v období Q1 2025 až Q1 2026 (Tabuľka 15). Zjednodušene predpokladáme lineárny nárast počtu pacientov v nasledujúcich rokoch, pričom NIHO predikcia vychádza z extrapolácie dostupných údajov o spotrebe balení lieku Vyndaqel a odvodených počtov liečených pacientov za obdobie Q1 2025 až Q1 2026 (Tabuľka 16).
    - Počet pacientov DR vo výpočtoch v princípe extrapoloval podľa priemerného počtu spotrebovaných balení (menej ako 3 balenia za štvrťrok, teda menej ako udáva SPC). Daný postup sme nepovažovali za vhodný aj vzhľadom na fluktuujúcu priemernú spotrebu v sledovaných obdobiach, čo mohlo potenciálne podhodnocovať výsledný dopad na rozpočet.
- **Neakceptujeme** dodatočné navýšenie odhadu PSVL pacientov o pacientov s hATTR-CM. DR odvodil populáciu PSVL z počtu spotrebovaných balení lieku Vyndaqel a priemerného počtu balení na pacienta, pričom následne navýšil odhad o predpokladaný podiel pacientov s hATTR-CM ([redacted] %). Klinickí odborníci v DR prieskume [22] uviedli, že TAFA sa v klinickej praxi používa aj u pacientov s hATTR-CM, hoci podľa platných indikačných obmedzení je na Slovensku štandardne hradený len pacientom s wtATTR-CM. Nie je preto možné vylúčiť, že časť pacientov s hATTR-CM je už zahrnutá v údajoch NCZI o spotrebe lieku Vyndaqel, a ich dodatočné započítanie môže viesť k dvojitému započítaniu (z angl. double counting) pacientov. Vzhľadom na neistotu plynúcu z počtu pacientov s hATTR-CM, ktorí by mohli byť potenciálne

liečení VUT, bol vytvorený alternatívny scenár 1 (viď nižšie). V rámci neho sme aplikovali navýšenie počtu pacientov s hATTR-CM v 3. roku.

- **Akceptujeme s neistotou** zahrnutie pacientov s funkčnou triedou NYHA III do cieľovej populácie. V priebehu hodnotenia došlo k návrhu na zmenu IO pre komparátor (TAFA) a zúženiu cieľovej populácie na pacientov s funkčnou triedou NYHA I – II vzhľadom na predpokladanú vyššiu klinickú účinnosť liečby u týchto pacientov. DR v prieskume [22] uviedol percentuálne zastúpenie dospelých pacientov s ATTR-CM v závislosti od NYHA tried, pričom podiel pacientov s funkčnou triedou NYHA III predstavoval [redacted] %. Vzhľadom na neistotou súvisiacu s počtom pacientov v cieľovej populácii (NYHA I – II) , ktorí by mohli byť v rámci zosúladenia IO potenciálne liečení VUT, boli vytvorené alternatívne scenáre 2 a 3 (viď. nižšie). V rámci týchto scenárov sme v 3. roku modelovania znížili celkový počet pacientov o pacientov s funkčnou triedou NYHA III, čím sme zohľadnili možnosť navrhované zúženie cieľovej populácie v rámci IO.
- **Neakceptujeme** dodatočné navýšenie odhadu PSVL pacientov o pacientov o diagnostikovaných, ale neliečených pacientov. DR navýšil odhad PSVL o podiel diagnostikovaných, ale neliečených pacientov ([redacted] %) na základe údajov prezentovaných na Československom sympóziu transtyretínovej amyloidózy 2026 [41]. Nepovažujeme za dostatočne podložené, že všetci diagnostikovaní, avšak doteraz neliečení pacienti budú po zaradení VUT vhodní na liečbu. Skutočnosť, že pacient nie je liečený TAFA, sama osebe neznamená, že spĺňa indikačné kritériá na liečbu VUT alebo že liečbu po jeho kategorizácii začne. Tento predpoklad môže viesť k výraznému nadhodnoteniu počtu pacientov vhodných na liečbu.
- **Neakceptujeme** odvodenie počtu pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) podľa DR. Na základe údajov o počte pacientov liečených liekom Vyndaqel predložených DR prieskume (tabuľka 2 a 3) [42] sme pomocou lineárnej extrapolácie odvodili počet PBVL v jednotlivých rokoch analýzy (Tabuľka 18). Zo získaných údajov sme odvodili medziročný nárast a počet novoliečených pacientov v danom období, pričom sme s využitím priemerného zotrvania na liečbe TAFA na konci roka pri postupnom nástupe ([redacted] %) zohľadnili pacientov, ktorí ukončili aktívnu liečbu (Tabuľka 17). DR odvodil počet nových pacientov vhodných na liečbu v budúcnosti na základe výsledkov zahraničnej štúdie [43], v ktorej autori zaznamenali výrazný nárast diagnostikovaných prípadov ATTR-CM po zavedení novej liečby (TAFA). Na základe týchto výsledkov DR predpokladal v prvých troch rokoch po zaradení VUT výrazne vyšší medziročný nárast počtu nových pacientov (+[redacted] %), po ktorom nasledovala stabilizácia rastu (+[redacted] %). Tento predpoklad DR nepovažujeme za dostatočne podložený. Výrazný nárast incidencie pozorovaný v uvedenej štúdii bol spojený so zavedením prvej DMT liečby (TAFA), pričom v období pred jej zavedením mali pacienti dovtedy k dispozícii len podpornú liečbu (BSC). Predpokladáme, že zavedenie prvej účinnej liečby prirodzene viedlo k zvýšenému povedomiu o ochorení, intenzívnejšiemu vyhľadávaniu pacientov a následnému nárastu diagnostikovaných prípadov. Táto situácia však nie je porovnateľná so súčasnou situáciou na Slovensku, kde je TAFA už etablovanou a hradenou liečbou ATTR-CM. Z tohto dôvodu predpokladáme, že zaradenie VUT nebude predstavovať obdobný impulz na zvýšenie diagnostiky ochorenia, aký bol pozorovaný pri zavedení prvej aktívnej liečby.
- **Akceptujeme** zvolený komparátor (TAFA) v rámci modelu v súlade s dostupnou hradenou liečbou na Slovensku v čase podania žiadosti o kategorizáciu lieku Amvuttra. V priebehu hodnotenia bol kategorizovaný liek Beyonttra (liečivo akoramidis) v indikácii na liečbu dospelým pacientom s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou, ktorí sú v triedach I-II vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA (New York Heart Association), ktorý by v danej populácii predstavoval relevantný komparátor.
- Ostatné nastavenia DR **akceptujeme.**

Tabuľka 15: Odvodenie počtu pacientov liečených liekom Vyndaqel na základe spotrebovaných balení

	Kvartály	Spotrebované balenia lieku Vyndaqel	Počet balení na jedného pacienta	Počet pacientov na liečbe Vyndaqel	Zdroj
a	Q1 2023	3	[redacted]	[redacted]	NCZI údaje o spotrebe balení lieku Vyndaqel a počte pacientov
b	Q2 2023	3	[redacted]	[redacted]	
c	Q3 2023	5	[redacted]	[redacted]	
d	Q4 2023	22	[redacted]	[redacted]	
e	Q1 2024	33	[redacted]	[redacted]	
f	Q2 2024	44	[redacted]	[redacted]	
g	Q3 2024	52	[redacted]	[redacted]	
h	Q4 2024	63	[redacted]	[redacted]	
i	spotreba balení lieku Vyndaqel na pacienta za štvrťrok	-	3,00	-	odhad NIHO podľa SPC lieku Vyndaqel
j = spotrebované balenia/i	Q1 2025	77	-	26	NCZI údaje o spotrebe balení lieku Vyndaqel
k = spotrebované balenia/i	Q2 2025	96	-	32	
l = spotrebované balenia/i	Q3 2025	119	-	40	
m = spotrebované balenia/i	Q4 2025	132	-	44	
n = spotrebované balenia/i	Q1 2026	161	-	54	

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

Tabuľka 16: Predikcia počtu liečených pacientov podľa NIHO

kvartál	počet pacientov	medzikvartálny nárast NIHO
Q1 2026 – výpočet v tabuľke vyššie	54	-
Q2 2026	60	10,4 %
Q3 2026	66	11,4%
Q4 2026	**73**	**10,2%**
Q1 2027	80	9,3%
Q2 2027	87	8,5%
Q3 2027	94	7,8%
Q4 2027	**100**	**7,3%**
Q1 2028	107	6,8%
Q2 2028	114	6,3%
Q3 2028	121	6,0%
Q4 2028	**128**	**5,6%**
Q1 2029	134	5,3%
Q2 2029	141	5,1%
Q3 2029	148	4,8%
Q4 2029	**155**	**4,6%**
Q1 2030	162	4,4%
Q2 2030	168	4,2%
Q3 2030	175	4,0%
Q4 2030	**182**	**3,9%**
Q1 2031	189	**3,7%**
Q2 2031	196	**3,6%**
Q3 2031	202	**3,5%**
Q4 2031	**209**	**3,4%**

Zdroj: NIHO

Tabuľka 17: Odvodenie počtu PBVL pacientov podľa NIHO

PBVL							
	2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Zdroj**
Spolu liečení pacienti	73	100	128	155	182	209	odhad NIHO na základe extrapolácie počtu pacientov, výpočet v tabuľke vyššie
Z toho novoliečení pacienti	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	výpočet NIHO na základe ToT TAFA

Zdroj: NIHO

Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie pre liek Amvuttra podľa NIHO

	Rok 2026	**Rok 2027**	**Rok 2028**	**Rok 2029**	**Rok 2030**	**Rok 2031**
PSVL						
PSVL – cieľová populácia	73	-	-	-	-	-
Penetrácia trhu pre PSVL	-	[redacted]	[redacted]	-	-	-
Počet PSVL začínajúcich liečbu intervenciou	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PBVL						
PBVL – cieľová populácia	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Penetrácia trhu pre PBVL	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Počet PBVL začínajúcich liečbu intervenciou	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou	**-**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdroj: NIHO

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Amvuttra (hrubý dopad = náklady na liek) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [redacted] € a čistý dopad liečby liekom Amvuttra vo výške [redacted] €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu PSVL a PBVL, nakoľko nie sú v súčasnosti dostupné spoľahlivé epidemiologické údaje pre Slovensko. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
	1. – 12. mesiac	**13. – 24. mesiac**	**25. – 36. mesiac**	**-**	**-**
Počet začínajúcich pacientov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Počet pacientov spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na liek pri požadovanej úhrade ([redacted] €)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na liek Amvuttra pri nákladovo efektívnej úhrade ([redacted] €)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na nahrádzanú liečbu (Tafamidis)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Predpokladaný dátum vstupu 01.01.2027.*

*** Náklady na liek = hrubý dopad*

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

Alternatívny scenár 1 (zohľadnení pacienti wtATTR-CM NYHA I-III + hATTR-CM NYHA I-III)
V prípade navýšenia počtu pacientov liečených liekom Amvuttra o pacientov s hereditárnou formou ATTR-CM (+ [redacted] %) na základe údajov z DR prieskumu predstavuje celkový počet liečených pacientov v 3. roku [redacted], hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade VUT [redacted] € a čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade VUT [redacted] €.

Alternatívny scenár 2 (zohľadnení pacienti wtATTR-CM NYHA I-II)
V prípade zúženia navrhovaného IO na pacientov s funkčnou triedou NYHA I – II v súlade s IO pre liečivá v rovnakej indikácii a tým vylúčenia pacientov s funkčnou triedou NYHA III (-[redacted] %) na základe údajov z DR prieskumu predstavuje celkový počet liečených pacientov v 3. roku [redacted], hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade VUT [redacted] € a čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade VUT [redacted] €.

Alternatívny scenár 3 (zohľadnení pacienti wtATTR-CM NYHA I-II + hATTR-CM NYHA I-II)
V prípade zúženia navrhovaného IO na pacientov s funkčnou triedou NYHA I – II v súlade s IO pre liečivá v rovnakej indikácii a tým vylúčenia pacientov s funkčnou triedou NYHA III (-[redacted] %) a zároveň navýšenia počtu pacientov o pacientov s hereditárnou formou ATTR-CM na základe údajov z DR prieskumu predstavuje celkový počet liečených pacientov v 3. roku [redacted], hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade VUT [redacted] € a čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade VUT [redacted] €.

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	**Výskumná otázka**
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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 ujmách 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?
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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva 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?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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 (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta IPTW analýzy podskupín VUT a TAFA v monoterapii nepreukázali štatisticky významný prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA u pacientov s wtATTR-CM a hATTR-CM v rámci zaslepenej fázy klinickej štúdie HELIOS-B v primárnom kompozitnom ukazovateľmi úmrtia z akýchkoľvek príčin a opakovaných kardiovaskulárnych udalostí, ani v sekundárnom ukazovateli úmrtia z akýchkoľvek príčin. Taktiež nebol preukázaný štatisticky významný prínos v surogátnom ukazovateli závažnosti symptómov srdcového zlyhania hodnotenom prostredníctvom zmeny alebo zachovania funkčnej triedy NYHA. Prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA monoterapiou v kvalite života hodnotenej prostredníctvom dotazníka EQ-5D-5L nebol na základe dostupných výsledkov nepriameho porovnania preukázaný.

Bezpečnosť VUT nemožno v porovnaní s TAFA vyhodnotiť. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie VUT.

Oslovení odborníci očakávajú v praxi klinický prínos liečby VUT v porovnaní s TAFA. Podľa záveru NIHO prínos VUT spočíva najmä v rozšírení terapeutických možností v 1. línii liečby ATTR-CM a to aj u pacientov, ktorí sú napríklad kontraindikovaní na liečbu TAFA alebo u pacientov s hATTR-CM bez neuropatie. Odborníci predpokladajú vyššiu efektivitu najmä v skorších štádiách ochorenia (NYHA I – III), v ktorých je možné spomaliť progresiu ochorenia a rozvoj ireverzibilného orgánového poškodenia.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Amvuttra na vzťah lekára s pacientom. Klinická odborníčka B oslovená NIHO v rámci hodnotenia nepredpokladá žiadne etické výzvy spojené s implementáciou lieku.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Liečba ATTR-CM sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti liečby amyloidózy [15], čo potvrdila aj oslovená odborníčka B. Liečba sa podľa požadovaného indikačného obmedzenia indikuje v špecializovaných pracoviskách bližšie popísaných v časti 3.6., pričom následne môže byť aplikovaná na kardiologických pracoviskách a pracoviskách vnútorného lekárstva. Klinická odborníčka B potvrdila, že VUT je administrovaný lekárom, pričom subkutánne injekcie sa podávajú v špecializovaných centrách. Na rozdiel od TAFA, ktorý pacient užíva samostatne perorálne jedenkrát denne, VUT sa podáva subkutánnou injekciou v dávke 25 mg raz za 3 mesiace. V porovnaní s TAFA môže byť preto pri liečbe VUT potrebný vyšší počet plánovaných návštev špecializovaného zdravotníckeho zariadenia na podanie lieku (štandardne štyrikrát ročne), zatiaľ čo TAFA nevyžaduje návštevu zdravotníckeho pracovníka za účelom aplikácie lieku. Z daných dôvodov liečivo môže predstavovať organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál. Na druhej strane nízka frekvencia podávania môže podporiť adherenciu k liečbe a znížiť riziko vynechávania dávok v porovnaní s každodenným užívaním perorálnej liečby. Vzhľadom na mechanizmus účinku vedúci k významnému zníženiu koncentrácie cirkulujúceho TTR je počas liečby odporúčaná suplementácia vitamínom A (dávka 2 500 – 3 000 IU) a pravidelné monitorovanie prípadných prejavov jeho deficitu.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa má liečba indikovať dospelým pacientov s wtATTR-CM alebo hATTR-CM v triedach I-III vo funkčnej klasifikácii srdcového zlyhávania podľa NYHA. Liečba má byť indikovaná v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica, vo Východoslovenskom ústave srdcových chorôb, Košice, vo Fakultnej nemocnici Nitra, v Univerzitnej nemocnici Martin a vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov. Liek môže predpísať kardiológ a hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Oslovená odborníčka B potvrdila, že liečbu by mal indikovať kardiológ v rámci špecializovaných centier so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou ATTR-CM.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

ATTR-CM je progresívne ochorenie spojené s postupným zhoršovaním fyzickej výkonnosti, kvality života a zvýšeným rizikom hospitalizácií a predčasného úmrtia. Pacientska organizácia Amyloidosis UK v rámci NICE hodnotenia uviedla, že pacienti od liečby očakávajú predovšetkým spomalenie progresie ochorenia, predĺženie života a zachovanie čo najdlhšej samostatnosti v každodenných aktivitách. Medzi najviac zaťažujúce prejavy ochorenia patria únava, dýchavičnosť, obmedzená tolerancia fyzickej záťaže, opakované hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a postupná strata schopnosti vykonávať pracovné, rodinné a spoločenské aktivity. Stabilizácia zdravotného stavu môže zároveň zmierniť psychickú záťaž spojenú s vedomím progresívneho a život skracujúceho ochorenia.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V čase podania žiadosti bol TAFA jedinou hradenou DMT liečbou pre pacientov s ATTR-CM, pričom jeho indikácia je umožnená v špecializovaných centrách. V rámci konania (ID 40493) pre liek Vyndaqel (TAFA) došlo k zmene IO a doplneniu špecializovaných centier, ktoré sú tak v súlade s navrhovanými špecializovanými centrami pre indikovanie liečby VUT [44]. Klinická odborníčka B v rámci NIHO hodnotenia uviedla, že nie sú známe zásadné etické dilemy súvisiace s liečbou VUT, avšak včasné nezačatie liečby môže byť vnímané ako etický problém z pohľadu benefitu pre pacienta. Klinický odborník D uviedol, že pacienti s hATTR-CM, ktorí nemajú polyneuropatiu, majú sťažený prístup k súčasnej liečbe, nakoľko jediná dostupná liečba TAFA má v rámci IO vymedzenú iba populáciu pacientov s wtATTR-CM.

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

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie Amyloidosis UK. Organizácia sa pre NICE vyjadrila, že s progresiou ochorenia pacienti nie sú schopní vykonávať každodenné činnosti bez podpory. Pacienti často trpia únavou, dýchavicou, zníženou toleranciou fyzickej záťaže, závratmi, synkopami a poruchami srdcového rytmu, čo významne sťažuje vykonávanie bežných denných aktivít, ako sú chôdza po schodoch, nakupovanie, domáce práce alebo účasť na spoločenských aktivitách. V dôsledku zhoršovania zdravotného stavu sa mnohí pacienti postupne stávajú závislými od pomoci rodinných príslušníkov a opatrovateľov pri každodenných činnostiach. Ochorenie zároveň významne ovplyvňuje pracovný život, keďže pretrvávajúca únava a obmedzená fyzická výkonnosť často vedú k zníženiu pracovnej schopnosti alebo k predčasnému odchodu do dôchodku [27,str. 230]. Predpokladáme, že pacienti očakávajú, že pri užívaní VUT sa im zlepší kvalita života v spomínaných oblastiach a budú schopnejší viac sa zapojiť do každodenného života.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Vzhľadom na nezapojenie sa pacientov na Slovensku do hodnotenia VUT, na túto otázku nevieme v dostatočnej miere odpovedať. Z NIHO hodnotenia č. 14 [1] však evidujeme skutočnosť spojenú s problematickou diagnostikou predmetného ochorenia (oneskorená diagnostika, nesprávna diagnostika, nesprávne zvolená liečba, nedostatočná informovanosť zdravotníckych pracovníkov z dôvodu zriedkavého výskytu ochorenia), a s tým súvisiacu frustráciu a nedôveru pacientov voči systému zdravotnej starostlivosti. Preto považujeme za potrebné edukovať lekárov a pacientov o predmetnom ochorení, jeho rizikách ako aj spôsobe a možnostiach súčasnej liečby. 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 pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

VUT sa podáva dospelým pacientom. Medzi zraniteľné pacientske skupiny patria pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek, u ktorých nebol účinok VUT skúmaný. Pred začatím liečby musí byť vylúčené tehotenstvo a ženy vo fertilnom 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 VUT [15]. Oslovený odborník D uviedol, že počas liečby VUT je potrebná substitúcia vitamínu A u pacientov.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

[1] Vince Kážmérová Z.; Palenčár, M.; Šeliga, L.; Kozák, D.; Liečivo tafamidis (Vyndaqel) na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (ATTR-CM). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 14; 2023; Bratislava: NIHO.

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

[3] Varga V., Piovarči, I.: Liečivo akoramidis (Beyonttra) liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL175; 2025; Bratislava: NIHO.

[4] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Amvuttra a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 39360 – typ ZM – Amvuttra (vutrisiran). Dostupné 05/2026 z: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38995. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[5] Laires PA, Li X, Uday AM, Quarta CC, Silva AM. Prevalence and incidence of amyloid transthyretin amyloidosis in the USA: insights from claims databases and electronic health records. Open Heart. 2025 Dec 30;12(2):e003781. doi: 10.1136/openhrt-2025-003781. PMID: 41469145; PMCID: PMC12766817. Dostupné 06/2026 z: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12766817/

[6] Lauppe R, Liseth Hansen J, Fornwall A, Johansson K, Rozenbaum MH, Strand AM, Väkeväinen M, Kuusisto J, Gude E, Smith JG, Gustafsson F. Prevalence, characteristics, and mortality of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Nordic countries. ESC Heart Fail. 2022 Aug;9(4):2528-2537. doi: 10.1002/ehf2.13961. Epub 2022 May 12. PMID: 35560802; PMCID: PMC9288758. Dostupné 06/2026 z: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9288758/

[7] Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2022 Mar 14;18(2):17-26. doi: 10.14797/mdcvj.1066. PMID: 35414855; PMCID: PMC8932385. Dostupné 06/2026 z: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8932385/pdf/mdcvj-18-2-1066.pdf.

[8] Spencer-Bonilla G, Njoroge JN, Pearson K, Witteles RM, Aras MA, Alexander KM. Racial and Ethnic Disparities in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2021 Jun;15(6):8. doi: 10.1007/s12170-021-00670-y. Epub 2021 Apr 4. PMID: 35280930; PMCID: PMC8916707. Dostupné 06/2026 z: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8916707/pdf/nihms-1766746.pdf.

[9] HEART.ORG; Classes and Stages of Heart Failure. Dostupné 02/2026 z: https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure

[10] Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056. Dostupné 06/2026 z: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8060056/pdf/ehab072.pdf.

[11] Kittleson MM, Ambardekar AV, Cheng RK, Griffin JM, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Evaluation and Management: 2025 ACC Concise Clinical Guidance. J Am Coll Cardiol. 2026 Feb 10;87(5):549-565. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.004. Epub 2025 Oct 31. PMID: 41171219. Dostupné 06/2026 z: https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2025.09.004.

[12] Marques N, Aguiar Rosa S, Cordeiro F et al. Portuguese recommendations for the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy (Part 1 of 2): Screening, diagnosis and treatment. Developed by the Task Force on the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. Rev Port Cardiol. 2025 Feb;44 Suppl 1:7-48.

[13] Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy. Ministerstvo Zdravotníctva Slovenskej Republiky. Dostupné 06/2026 z: https://www.health.gov.sk/?spdtp

[14] EMA; Amvuttra: Authorisation details. Dostupné 05/2026 z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra#authorisation-details

[15] EMA; Amvuttra: SÚHR CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 05/2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf.

[16] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov, 1.10.2026 – 31.10.2026, Dostupné 10/2026 z: https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov

[17] MZ SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Konanie (ID 40493) začaté z podnetu ministerstva. N07XX08 Tafamidis p.o. 61 mg. Dostupné 10/2026 z: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/40493

[18] MZ SR - Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a určenie ceny lieku (ID 36648). C01EB25 Beyonttra 365 mg filmom obalené tablety. Dostupné 10/2026 z: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36648

[19] EMA; Vyndaqel – Tafamidis. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné online 05/2026 z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel

[20] NCZI, Účet poistenca, rok 2023, Dostupné 05/2026 z : 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

[21] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 06/2026 z: https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1

[22] Bónová M.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s divokým typom alebo dedičnou formou transtyretínovej amyloidózy s kardiomyopatiou na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2025. Vydané ako elektronická publikácia www.pharmin.sk, 2025. Obchodné tajomstvo.

[23] SÚKL; Hodnotící zpráva konanie k lieku Amvuttra, spisová značka SUKLS378076/2025; Dostupné v 02/2026 z: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=1020002598

[24] Canada´s Drug Agency. L´Agence des médicaments du Canada. Reimbursement Review. Vutrisiran (Amvuttra). 2026. Canadian Journal of Health Technologies. Dostupné 06/2026 z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0904r-Vutrisiran_main_report.pdf

[25] HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy). Clinical Trials. Dostupné 05/2026 z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149?term=NCT04153149&viewType=Card&rank=1#study-overview

[26] ALNYLAM PHARMACEUTICALS, Inc. Protocol ALN-TTRSC02-003 (Amendment 5): HELIOS-B: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR amyloidosis with cardiomyopathy) [clinical trial protocol]. Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 2024. Dostupné 06/2026 z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149

[27] NICE; Single Technology Appraisal committee papers [TA1115]; 2025; Dostupné 06/2026 z: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1115/evidence/committee-papers-pdf-15543315469

[28] Fontana et. al, Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39213194.

[29] BENDER, Shaun. Vutrisiran vs Tafamidis for the Treatment of ATTR CM: Comparisons within HELIOS-B. Medical Affairs Post Hoc Statistical Report. Analyses No. 073. Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 2024. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[30] Official Journal of the European Union, L 158, 27 May 2014 (OJ L 158 27.05.2014,)

[31] Alnylam Pharmaceutical. HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy). CLINICAL STUDY PROTOCOL ALN-TTRSC02-003. 2023-508366-15. 2024. Dostupné 05/2026 z: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/49/NCT04153149/Prot_002.pdf

[32] Fontana et. al, Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44. Supplementary Appendix. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39213194.

[33] Odpoveď na výzvu číslo S21478-2026-SFLP-004-39360 zo dňa 20.07.2026 ku konaniu ID 39360. Príloha č. 5. Summary of Adverse events. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[34] Claggett BL, Fontana M, Vaduganathan M, Hamatani Y, Maurer MS, Gillmore JD, Solomon SD. Timing of Mortality Benefit in Outcomes Trials in Transthyretin Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2026 Feb 10;87(5):522-529. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.1512. Epub 2025 Sep 25. PMID: 41225306. Dostupné 06/2026 z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41225306/

[35] NICE; Final Draft Guidance. Vutrisiran for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy [TA1115]; 2025; Dostupné 10/2026 z: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1115/resources/vutrisiran-for-treating-transthyretin-amyloidosis-with-cardiomyopathy-pdf-2973530452223941

[36] Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: Oxford University Press; 2006.

[37] ŠÚ SR, Úmrtnostné tabuľky 2024. https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/.

[38] Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, et al. Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. JACC CardioOnc. 2020;2(3):414-424.

[39] Hernandez-Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. Report by the decision support unit. 2022.

[40] NCZI, Datasety spotreby humánnych liekov v Slovenskej republike, rok 2023-2026, Dostupné 08/2026 z : Datasety spotreby humánnych liekov v Slovenskej republike

[41] Goncalvesova E. ATTR-CM na Slovensku: súčasný pohľad a klinické výzvy. Československé sympózium transtyretínovej amyloidózy; 6. február 2026; Modra.

[42] Vándor Svidová, S., Fajbiková A.: Vybrané epidemiologické ukazovatele divokého typu alebo dedičnej formy transtyretínovej amyloidózy s kardiomyopatiou na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu vutrisiranom. Bratislava, Pharm-In 2025. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2025.

[43] Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Fournier P, et al.: Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. Orphanet J Rare Dis. 2023 Nov 6;18(1):345.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka A

Liečivo Vutrisiran na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo hereditárnou (variantnou) transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte 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. Milan Luknár, PhD, FESC
Názov organizácie	Slovenská kardiologická spoločnosť
Pracovná pozícia	prezident
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
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 klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. celková mortalita (čo je však ťažké hodnotiť u jednotlivého pacienta), zmiernenie klinických príznakov (neuropatia, ortostatická hypotenzia a i.), zlepšenie kvality života, redukcia hospitalizácií, zlepšenie fyzickej kapacity (napr. 6 -minútový test chôdze), zníženie nátriuretických peptidov 2. pokles celková mortalita s HR 0,80 a menej, zlepšenie kvality života o 5 bodov, predĺženie 6-min. testu chôdzou o 20-30 m. Redukcia hospitalizácií nekvantifikovateľná. 3. áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre	1. Cca 40-50 podľa rešpektovanej a kvalitnej štúdie HELIOS-B-boli priaznivé dopady konzistentné vo všetkých skupinách, predpokladám však osobitne priaznivý dopad na chorých s miernejším ochorením a mladších pacientov.

ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	žiadne
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. V typickom prípade je na začiatku klinický príznak – najčastejšie dýchavica s niektorými špecifickými znakmi (tzv. red flags), echokardiograficky sa zistí hypertrofia ľavej komory s diastolickou/systolickou dysfunkciou. Hematologickými vyšetreniami sa vylúči AL amyloidóza. Ďalším krokom je DPD scintigrafia, ktorá v prípade ATTR amyloidózy potvrdí vychytávanie 99mTc-DPD v myokarde. Následne genetické vyšetrenie potvrdí typ ATTR amyloidózy (wild type vs. hereditárna). 2. Tafamidis, štandardná a symptomatická liečbe srdcového zlyhávania, transplantácia srdca, paliatívna liečba 3. Nie. Diagnostika a liečba vychádzajú z odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti, s ktorými sa stotožnila aj Slovenská kardiologická spoločnosť ako najvyššia odborná autorita. 4. Následná liečba je symptomatická. V ojedinelých prípadoch je možné uvažovať o náhrade srdca (transplantácia srdca resp. implantácia dlhodobej mechanickej podpory ľavej komory), indikácia týchto možností je v prípade amyloidózy mimoriadne zriedkavé. V ostatných prípadoch (najčastejšie) prichádza do úvahy paliatívna liečba.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Kardiológ centra pre liečbu amyloidózy v priestoroch ambulancií kardiocentier
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
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?	Etický problém spočíva v tom, že občania EÚ majú prístup k tejto liečbe a občania SR sú v porovnaní s EÚ v prípade ATTR diskriminovaní - musia zomierať predčasne, majú nižšiu kvalitu života a častejšie hospitalizácie než občania iných štátov EÚ resp. občania SR s inými chorobami. Inak platia štandardné nerovnosti pri poskytovanej zdravotnej starostlivosti v SR (znevýhodnené skupiny obyvateľov). Iné etické problémy a výzvy nevidím.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kardiológ centra, ktoré má skúsenosti s diagnostikou, dif. dg a liečbou kardiomyopatií vrátane infiltratívnych – kardioústavy (NÚSCH Bratislava, VÚSCH Košice, SÚSSCH Banská Bystrica).
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:

- Pacienti s ATTR amyloidózou predstavujú populáciu so závažným chronickým ochorením s multiorgánovým postihnutím, pričom kardiálne postihnutie významne ovplyvňuje prognózu. ATTR amyloidová kardiomyopatia je spojená so zvýšenou mortalitou, častými hospitalizáciami pre srdcové zlyhávanie, zníženou funkčnou kapacitou, zhoršenou kvalitou života a odkázanosťou na iné osoby.
- Diagnostika ochorenia zostáva často oneskorená, čo môže viesť k začatiu liečby až v pokročilých štádiách ochorenia. Napriek dostupnosti ochorenie modifikujúcej liečby zostáva ATTR amyloidóza progresívnym ochorením a existuje potreba ďalších terapeutických možností.
- Vutrisiran nebol priamo porovnávaný s inými ochorenie modifikujúcimi liekmi používanými pri ATTR amyloidóze. V randomizovanej klinickej štúdii HELIOS-B však v porovnaní s placebom na pozadí štandardnej liečby preukázal zníženie rizika kompozitného ukazovateľa celkovej mortality a rekurentných kardiovaskulárnych príhod. Súčasne preukázal priaznivý účinok na funkčnú kapacitu (6-minútový test chôdze), zdravotný stav hodnotený pacientmi (KCCQ) a biomarker NT-proBNP. Výrazné zníženie koncentrácie transthyretínu potvrdilo biologický účinok liečby.
- Napriek tomu, že relatívny prínos oproti existujúcej ochorenie modifikujúcej liečbe, najmä tafamidisu, zostáva nejasný vzhľadom na absenciu priameho randomizovaného porovnania, možno na základe dostupných dôkazov vutrisiran považovať za liek s preukázaným klinickým prínosom pri ATTR amyloidovej kardiomyopatii.
- Z klinického hľadiska preto podporujem pozitívne stanovisko k zaradeniu vutrisiranu do terapeutických možností ATTR amyloidovej kardiomyopatie v SR. Pri zohľadnení potreby ďalších terapeutických možností predstavuje potenciálne významné rozšírenie možností farmakoterapie ATTR amyloidózy v Slovenskej republike.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo Vutrisiran na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo hereditárnou (variantnej) transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte 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. Marcela Danková PhD.
Názov organizácie	Národný sústav srdcových a cievnych chorôb
Pracovná pozícia	kardiológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
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 klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Za relevantné ukazovatele považujem: celkovú mortalitu, kardiovaskulárne hospitalizácie, dynamiku NTproBNP, toleranciu záťaže v 6-min. teste chôdzou (MTCH), skóre kvality života 2. Zníženie rizika úmrtia alebo hospitalizácie z KV príčin, stabilizácia NTproBNP a výkonnosti pri 6MTCH, zlepšenie kvality života 3. Áno. Vzhľadom na priaznivé výsledky v oblasti morbi-mortalitných ukazovateľov možno očakávať významný klinický prínos oproti súčasnej štandardnej liečbe.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Odhadom by mohlo byť celkovo novodiagnostikovaných pacientov s ATTR-CM na Slovensku do konca roka 2026 cca 40 pacientov, ale vzhľadom na výrazný medziročný nárast počtu pacientov posledných rokoch, predpokladám, že tieto počtu budú z roka na rok rásť, čo súvisí aj s lepšou diagnostikou a povedomím o ochorení. 2. Predpokladám vyššiu efektivitu v skorších štádiách ochorenia (NAC I-II), pri nižšej hodnote natriuretických peptidov, lepšej eGFR. Nižšia efektivita sa očakáva pri pokročilejšom štádiu ochorenia.

A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	V dostupnej literatúre nie je popísané rozšírené off-label použitie vutrisiranu mimo indikácie ATTR-CM.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Kľúčové v diagnostike sú v prvom rade vylúčenie AL amyloidózy (hematologické testy – vyš. voľných ľahkých reťazcov v sére a v moči, prípadne pri patol. výsledkoch širšia hematologická diagnostika), následne DPD scintigrafia skeletu, v prípade vychytávania v myokarde doplnenie genetického vyšetrenia TTR génu – podrobne uvedené v ESC odporúčaniach pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania 2. V súčasnej klinickej praxi sa v dg ATTR-CM používa len stabilizér tetraméru TTR (tafamidis) a symptomatická liečba (ktorá je však limitovaná intoleranciou štandardnej liečby SZ) 3. Na Slovensku nie sú známe špecifické národné ŠDTP pre ATTR-CM. Diagnostika a liečba vychádzajú zo zahraničných odporúčaní (napr. ESC, EMA). 4. Neexistuje jasne stanovená následná línia – pokračuje sa v symptomatickej terapii. Pri pokročilom srdcovom zlyhávaní je možná úvaha o náhrade srdca pri splnení aktuálnych indikácií a vylúčení kontraindikácií na zaradenie na čakaciu listinu k HTx. Doplnenia na základe následnej e-mailovej komunikácie ku štandardu liečby na Slovensku (spracované NIHO): • Pacienti v špecializovaných centrách, ktorí spĺňajú IO a teda nie sú v pokročilom štádiu ochorenia, sú v súčasnosti na Slovensku liečení DMT liečbou (tafamidis) a zároveň aj najlepšou podpornou liečbou, ktorá je zameraná na manažment symptómov srdcového zlyhávania. Za predpokladu splnenia podmienok IO by podiel pacientov s NYHA triedou I – III vhodných v budúcnosti na liečbu vutrisiranom predstavoval približne 90 %, pričom liečba vutrisiran ako DMT by bola zvažovaná u väčšiny pacientov v skorších štádiách ochorenia. • Liečba vutrisiranom by u pacientov nenahrádzala najlepšiu podpornú liečbu symptómov srdcového zlyhávania, ale predstavovala by možné rozšírenie DMT liečebnej stratégie a bola by podávaná v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Liečivo je v parenterálnej forme, takže pacient liečbu dostane v centre a preskripcia je lekárom z centra.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nie sú známe zásadné etické dilemy súvisiace s vutrisiranom, no včasné nezačatie liečby môže byť vnímané ako etický problém z pohľadu benefitu pre pacienta.
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?	Nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kardiológ v centre so skúsenosťami a možnosťami diagnostiky a liečby pacientov s trantyretínovou amyloidovou kardiomyopatiou (NÚSCH, SÚSCH, VÚSCH).

Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• potreba včasnej diagnostiky – často oneskorená, čo znižuje účinnosť liečby • nákladovosť a úhrada môžu ovplyvniť implementáciu
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Vutrisiran preukázal klinicky významné zníženie rizika mortality a kardiovaskulárnych príhod vrátane hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie v porovnaní s placebom u pacientov s ATTR-CM. • Liečba bola spojená so zachovaním funkčnej kapacity a kvality života, pričom preukázala priaznivý vplyv na 6-minútový test chôdze (6MWD), skóre KCCQ-OS a kardiálne biomarkery vrátane NT-proBNP. • Najväčší klinický prínos možno očakávať pri skorom začatí liečby, keď je ešte možné ovplyvniť progresiu ochorenia a predísť rozvoju ireverzibilného orgánového poškodenia. • Bezpečnostný profil vutrisiranu je priaznivý a konzistentný naprieč sledovanými podskupinami pacientov, bez identifikácie nových významných bezpečnostných rizík. • Implementácia vutrisiranu do klinickej praxe predstavuje významný prínos pre manažment pacientov s ATTR-CM, pričom jeho plný potenciál bude podmienený včasnou diagnostikou ochorenia, dostupnosťou liečby a nastavením úhradových mechanizmov.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka C

Liečivo Vutrisiran na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo hereditárnou (variantnej) transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte 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	Ivan Rybár
Názov organizácie	SÚSCH a. s.
Pracovná pozícia	Primár oddelenia všeobecnej kardiológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky	1. Celková mortalita, KV hospitalizácie, ECHO, 6MWT a KCCQ, biomarkery (NT-proBNP, troponín). 2. Zníženie rizika úmrtia (celková mortalita), zníženie počtu kardiovaskulárnych (KV) hospitalizácií, spomalenie zníženia resp. zlepšenie funkčnej kapacity (NYHA), zachovanie alebo zlepšenie kvality života, stabilizáciu alebo spomalenie progresie srdcového zlyhávania.

významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	3. Na základe výsledkov štúdie Helios-B očakávame, že vutrisiran prinesie klinicky významný prínos u pacientov s ATTR-CM prejavujúci sa znížením celkovej mortality, KV hospitalizácií, zachovaním funkčnej kapacity a kvality života. Hoci priame porovnanie s tafamidisom nie je k dispozícii, na základe našich vlastných klinických skúseností môžeme predpokladať, že by vutrisiran by mohol byť účinnejší a bezpečnejší DMT, a to aj na základe hodnotenia podskupín v rámci klinických štúdií s vutrisiranom.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Na základe tohtoročných skúseností z nášho pracoviska, predpokladám, že by to mohlo byť okolo 50 pacientov ročne, s postupným nárastom. 2. Predpokladám, že najväčší klinický prínos vutrisiranu bude u pacientov v skorších štádiách ochorenia a to NYHA I - III. Pacientov v štádiu NYHA IV pokladám za nevhodných.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Také indikácie mi nie sú známe.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	Pacienti s ATTR-CM sú po potvrdení dg. manažovaní v špecializovaných centrách (NUSCH, SUSCCH, VUSCH). Pacienti sú nastavení na liečbu a už zostávajú v starostlivosti centier. Zavedenie vutrisiranu by nevyžadovalo zmenu súčasnej diagnostickej ani organizačnej cesty pacienta, ale najmä by rozšírilo terapeutické možnosti liečby ATTR-CM. 1. V súčasnosti zahŕňa liečba ATTR-CM symptomatickú liečbu srdcového zlyhávania a DMT tafamidisom. Súčasťou manažmentu je monitorovanie klinického stavu, funkčnej kapacity, progresie ochorenia, sledovanie biomarkerov (NT-proBNP, troponín), ECHOKG sledovanie, prípadne MR vyšetrenie srdca. 2. Nemáme adekvátny komparátor v súčasnej dobe na Slovensku. 3. V súčasnosti sa diagnostika a manažment pacientov s ATTR-CM na Slovensku riadia medzinárodnými ESC odporúčaniami. Samostatný ŠDTP nie je dostupný. 4. Po liečbe vutrisiranom nie je v súčasnosti etablovaná žiadna štandardná následná línia liečby, pri progresii ochorenia sa predpokladá pokračovanie a u vysoko selektovaných pacientov môže byť zvažovaná transplantácia srdca.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Liečbu vutrisiranom by mal podať zdravotnícky pracovník – ide o subkutánne podanie každé tri mesiace v ambulantnom prostredí centra, alebo iného kardiologického pracoviska. Pacienti by mali pokračovať v symptomatickej liečbe a byť pravidelne monitorovaní z hľadiska základného ochorenia. Samotný liek nevyžaduje žiadne monitorovanie.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno. V súčasnosti majú naši pacienti prístup len k jednej DMT (tafamidis). Nenaplnená medicínska potreba pretrváva najmä u pacientov s progresiou ochorenia napriek podávanej liečbe, u pacientov s pokročilejším ochorením a u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu tafamidisom alebo u pacientov, u ktorých neočakávame terapeutický prínos. Rovnako aj porovnanie tabletová forma vs. 4x s.c. podanie ročne, by mohlo byť benefitom pre pacientov, ktorí buď majú problém s tbl. formou alebo nie sú schopní pravidelne (denne) liečbu užívať.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty	Nie, implementácia vutrisiranu nevyžaduje zmenu organizácie zdravotnej starostlivosti, profesijných úprav, ani etických princípov poskytovania zdravotnej starostlivosti. Liečba by bola integrovaná do existujúcej starostlivosti v špecializovaných centrách. So zvyšujúcim sa počtom novodiagnostikovaných pacientov, by bolo vhodné zvýšiť počet centier tak aby sa starostlivosť o takýchto pacientov necentralizovala len na národné ústavy.

poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Určite by to mali byť špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a manažmentom amyloidózy, predovšetkým pracovníci v centrách alebo v univerzitných nemocniciach.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• ATTR-CM zostáva na Slovensku poddiagnostikovaným ochorením a diagnóza je často stanovená až v pokročilejších štádiách ochorenia. Bežne sa k nám dostávajú pacienti, ktorí už majú niekoľko rokov príznaky ochorenia a prichádzajú už s pokročilým srdcovým zlyhávaním. Pacienti s pokročilejším ochorením, napr. NYHA III, majú aj naďalej vysoké riziko mortality a KV hospitalizácií. • Napriek dostupnosti jediného DMT pretrváva významná nenaplnená medicínska potreba, keďže ochorenie má progresívny charakter a časť pacientov naďalej zaznamenáva zhoršovanie klinického stavu, napriek podávanej liečbe.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • ATTR-CM je závažné progresívne ochorenie spojené s vysokou morbiditou, mortalitou (neliečení pacienti zomierajú do 4 rokov od stanovenia diagnózy) a významným negatívnym dopadom na kvalitu života. • Napriek dostupnej špecifickej liečbe stále existuje časť pacientov u ktorých ochorenie progreduje, sú veľmi často hospitalizovaní a pomerne rýchlo umierajú. • Za klinicky relevantné výsledky vutrisiranu považujem najmä zníženie celkovej mortality a KV hospitalizácií, zachovanie, a v niektorých prípadoch zlepšenie funkčnej kapacity a kvality života z tohto dôvodu by bolo vhodné mať pre týchto pacientov k dispozícii liečivo s iným mechanizmom účinku. • Včasný prístup k ďalšej forme špecifickej liečby môže prispieť k zlepšeniu dlhodobých klinických výsledkov pacientov s ATTR-CM. A čím bude záchyt a liečba rýchlejšia, tým nám zostanú pacienti funkčnejší a schopní stále pracovať.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka D

Liečivo Vutrisiran na liečbu dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild-type) alebo hereditárnou (variantnej) transtyretínovou amyloidózou s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte 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	Miroslav Gbúr
Názov organizácie	VÚSCH a. s. Košice
Pracovná pozícia	Primár kardiologického oddelenia I. Kardiologickej kliniky

Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
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 klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Zníženie celkovej a KV mortality, zníženie rizika hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, udržanie funkčného stavu (funkčná trieda, subjektívne hodnotenie pacienta), zachovanie klinického štádia podľa NAC (National Amyloidosis Centre) skóre 2. štatisticky významné pozitívne ovplyvnenie zlepšenie parametrov uvedených v bode 1. 3. liečivo spomaľuje progresiu ochorenia iným mechanizmom ako liečivá aktuálne u nás dostupné, štúdie s jednotlivými liekmi (liečivo vs. komparátory) sú ťažko porovnateľné pre rozdielne charakteristiky zaradených pacientov ako aj rozdielne štatistické hodnotenie účinnosti
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. na liečbu sú teoreticky vhodní všetci pacienti s wt-ATTR aj v-ATTR CM – v súčasnosti v SR do 100 pacientov, neznamená to však, že by všetci aktuálne liečení pacienti mali byť v budúcnosti vutrisiranom. Zároveň ide o ochorenie, ktoré j v SR výrazne poddiagnostikované, reálny počet pacientov by mohol byť až 5 násobný. 2. U pacientov s variantnou ATTR-CM môže byť výhodnejšie pre súčasný dobre dokumentovaný efekt na neurologické postihnutie, ktoré je pri variantoch vyskytujúcich v SR pravidlom. Pacienti v pokročilom štádiu ochorenia (definované ako f.tr. NYHA IV, alebo NYHA III. + NAC 3.št.) alebo pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 neboli zaradení do štúdie a benefit liečby u nich nie je potvrdený.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	podozrenie najčastejšie vysloví ošetrujúci kardiológ, menej často internista, malá časť pacientov je diagnostikovaná náhodne pri scintigrafii skeletu z inej indikácie. Hlavné vyšetrenia (scintigrafiu skeletu a vyšetrenie na monoklonálnu gamapatiu) môže indikovať kardiológ. Pri pozitívnom náleze je pacient odoslaný do jedného z centier na posúdenie nálezov a prípadné doplnenie ďalšej diagnostiky (endomyokardiálna biopsia, MRI srdca...) vrátane genetického vyšetrenia. 1. v súčasnosti je dostupný len tafamidis (Vyndaqel) v štádiu schvaľovania je akoramidis (Beyonttra) 2. ŠDTP pokiaľ viem nie, multiodborová skupina autorov t.č. pripravuje konsenzus o diagnostike amyloidózy srdca v SR 3. aktuálne nie sú žiadne odporúčania na ev. zmenu liečby pri jej neúčinnosti a v podstate ani odporúčania, ktoré by u pacientov s ATTR CM odporúčali niektorý z liekov ako prvú voľbu v nejakej konkrétnej skupine pacientov. Doplnenia na základe následnej e-mailovej komunikácie ku štandardu liečby na Slovensku (spracované NIHO): • Pacienti v špecializovaných centrách sú v súčasnosti na Slovensku liečení DMT liečbou (tafamidis) a zároveň aj najlepšou podpornou liečbou, ktorá je zameraná na manažment symptómov srdcového zlyhávania. Predpokladaný podiel pacientov s hereditárnou formou

	ATTR-CM predstavuje približne 10 % z celkového počtu pacientov s ATTR-CM. Vo väčšine prípadom dochádza u týchto pacientov ku klinickej manifestácii neuropatie v skorších štádiách ochorenia, na základe čoho sú potom títo pacienti liečení v rámci neurologickej indikácie spojenej s ATTR. Predpokladaný podiel pacientov, ktorí by mali izolovanú formu hATTR-CM bez prítomnej neuropatie, nespĺňali IO pre liečbu tafamidisom a boli liečení iba najlepšou podpornou liečbou je pravdepodobne veľmi nízky, rádovo v jednotkách pacientov. • Liečba vutrisiranom by u pacientov nenahrádzala najlepšiu podpornú liečbu symptómov srdcového zlyhávania, ale predstavovala by možné rozšírenie DMT liečebnej stratégie a bola by podávaná v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou, nakoľko ide o komplementárne terapeutické postupy.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Ide o ambulantnú liečbu, ktorú pacient užíva v domácich podmienkach.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti s variantnou formou ATTR CM, ktorí nemajú polyneuropatiu majú sťažený prístup, keďže jediný dostupný komparátor tafamidis má v indikačnom obmedzení len na wild type formu.
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?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	kardiológ špecializujúci sa na liečbu pacientov s ATTR CM, pracujúci v centre, ktoré disponuje potrebnými diagnostickými možnosťami
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• počas liečby vutrisiranom sa vyžaduje substitúcia vitamínu A
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • vutrisiran je liečivo, ktoré spomaľuje progresiu ATTR CM (wild type aj variantnej formy) iným mechanizmom ako liečivá aktuálne dostupné v SR a má potvrdený efekt aj u pacientov neurologickou formou ATTRv • vzájomné porovnanie účinnosti liečiva a komparátorov nie je na základe realizovaných štúdií možné, neexistujú odporúčania pre preferenciu niektorého z liečiv, resp. pre zmenu liečbu v prípade progresie ochorenia • liečba vutrisiranom vyžaduje substitúciu vitamínom A	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej 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 vutrisiran v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 20.07.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 19.08.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplnenie klinického dôkazu porovnávajúceho účinnosť a bezpečnosť VUT voči TAFA vo forme nepriameho porovnania (ITC, z angl. Indirect Treatment Comparison) a zapracovanie týchto výsledkov do farmakoekonomického modelu (FEM) a analýzy dopadu na rozpočet (BIA, z angl. Budget Impact Analysis).	DR poskytol neukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison) VUT voči TAFA na základe údajov zo štúdií HELIOS-B a ATTR-ACT. [redacted]. Zároveň upozornil na rozdiely medzi ramenami placeba v štúdiách, obmedzenú efektívnu veľkosť populácie po vážení, významné rozdiely medzi populáciami štúdií, najmä v prognostických faktoroch, závažnosti ochorenia a podpornej liečbe, ktoré podľa DR nebolo možné úplne zohľadniť štatistickou úpravou.	Odpoveď akceptujeme. Vyhodnotili sme kvalitu predložených klinických dôkazov o účinnosti a bezpečnosti VUT. Predložené neukotvené nepriame porovnanie medzi VUT a TAFA považujeme za doplnkový zdroj dôkazov, jeho interpretácia je však limitovaná rozdielmi medzi populáciami štúdií HELIOS-B a ATTR-ACT. Vzhľadom na neukotvený dizajn nepovažujeme predložený MAIC za dôkaz s vyššou validitou v porovnaní s pôvodne predloženým dôkazom, výsledky neukotveného MAIC preto v texte hodnotenia podrobne nereportujeme a venujeme sa mu len okrajovo v časti 4.5.1.
Doplnenie technického reportu IPTW analýzy vrátane charakteristík relevantných subpopulácií (pred aj po aplikovaní váženia), metodiky a ukazovateľov kvality IPTW analýzy ako sú štandardizovaný rozdiel priemerov (SMD, z angl. Standardized Mean Difference), distribúcia váh a efektívna veľkosť vzorky po vážení.	DR poskytol požadovaný technický report, pričom predložené dáta označil ako predmet obchodného tajomstva.	Odpoveď akceptujeme. Na základe predloženej IPTW analýzy NIHO považuje použitý prístup za primeraný a výsledné ramená za dostatočne vyvážené (s výnimkou [redacted])
Ozrejmenie, či v rámci IPTW analýzy výsledky pre podskupinu „vutrisiran v monoterapii“ vychádzajú výlučne z údajov o pacientoch, ktorí v priebehu štúdie HELIOS-B užívali iba VUT, a že z analýzy boli vylúčení pacienti, u ktorých bola počas štúdie iniciovaná liečba TAFA („tafamidis drop-in“).	DR uviedol, že pacienti, u ktorých bola počas štúdie iniciovaná liečba TAFA („tafamidis drop-in“), neboli z IPTW analýzy cenzorovaní v čase iniciácie liečby TAFA. Na posúdenie potenciálneho vplyvu pacientov s „tafamidis drop-in“ na výsledky účinnosti DR vykonal doplnkovú post hoc analýzu VUT voči PLA (Witteles a kol., 2025), v ktorej boli	Odpoveď akceptujeme. Uvedenú problematiku podrobne diskutujeme v časti 4.5.1.

	údaje po iniciácii liečby TAFA cenzorované.	
Doplnenie údajov o užívaní TAFA v štúdii HELIOS-B v rámci jednotlivých podskupín (TAFA monoterapia a VUT monoterapia): - podiel pacientov v rámci podskupiny VUT monoterapie, ktorí začali užívať TAFA v priebehu štúdie („tafamidis drop-in“), časový rámec a dôvody iniciácie a ukončenia liečby TAFA. - podiel pacientov v rámci podskupiny TAFA monoterapie, ktorí v priebehu štúdie predčasne ukončili liečbu TAFA a aké boli dôvody ukončenia tejto liečby.	DR poskytol údaje o iniciácii liečby TAFA v podskupine VUT monoterapie, vrátane dôvodov iniciácie liečby, časového horizontu liečby a podielu pacientov, u ktorých bola liečba iniciovaná. Zároveň DR uviedol, že údaje o ukončení liečby TAFA („tafamidis drop-in“) pre podskupinu VUT v monoterapii nie sú k dispozícii, keďže takéto hodnotenie nebolo vykonané. DR poskytol údaje o podiele pacientov v rámci podskupiny TAFA monoterapie, ktorí ukončili liečbu TAFA a dôvody ukončenia tejto liečby.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Vzhľadom na vyššie uvedenú post hoc analýzu, ktorú DR predložil, nepredpokladáme významný vplyv súbežnej liečby TAFA v podskupine VUT monoterapie. Uvedenú problematiku podrobne diskutujeme v časti 4.5.1.
Doplnenie komparatívnych údajov bezpečnosti VUT voči TAFA v relevantných ukazovateľoch bezpečnosti.	DR uviedol, že nedisponuje komparatívnymi výsledkami bezpečnosti VUT vs. TAFA z IPTW analýzy ani z nepriameho porovnania keďže takéto analýzy neboli realizované.	Vzhľadom na uvedenú skutočnosť nie je možné vyhodnotiť komparatívnu bezpečnosť liečby VUT voči TAFA.
Objasnenie predpokladaného podávania VUT v klinickej praxi v rámci 2. a vyššej línie (2+) liečby ATTR-CM.	DR uviedol, že vzhľadom na nedostatok klinických dôkazov o účinnosti a bezpečnosti sekvenčného podávania DMT pri ATTR-CM a absenciu jednoznačných medzinárodných odporúčaní nepredpokladá rutinné sekvenčné podávanie TAFA → VUT alebo VUT → TAFA, t. j. nepredpokladá rutinné podávanie VUT v klinickej praxi v rámci 2. a vyššej línie (2+) liečby ATTR-CM.	Odpoveď akceptujeme. NIHO na základe odpovede DR na Výzvu na opravu č. 1. požaduje úpravu IO tak, aby zahŕňalo iba pacientov v 1. línii liečby ATTR-CM liečivami zo skupiny DMT.

9.6. Komunikácia s ďalšími stranami

V procese hodnotenia liečiva vutrisiran sme dňa 16.09.2026 oslovili MZ SR prostredníctvom emailovej komunikácie a požiadali o zaslanie podrobného výpočtu cieľovej populácie v dopade na rozpočet lieku Beyonttra v nastavení podľa MZ, vzhľadom na rovnakú hodnotenú indikáciu ako v prípade lieku Amvuttra (liečivo vutrisiran). Nakoľko nám neboli v priebehu hodnotenia poskytnuté uvedené podklady zo strany MZ SR, vychádzali sme výlučne z aktuálne dostupných údajov a z vlastného metodického posúdenia cieľovej populácie.