

Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania

Odpowiedź na pismo OT.423.1.45.2024.2.DPM z dnia 13.08.2024 r.

Warszawa, wrzesień 2024

healthquest.pl



Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>



Warszawa, dnia 6 lutego 2024 roku

Medison Pharma sp. z o.o.

Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.45.2024.2.DPM z dnia 13.08.2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

1 Uwaga AOTMiT:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji, dotyczącymi aktualności danych zawartych w analizach. Zgodnie z uwagą Agencji zaktualizowano dokument analizy problemu decyzyjnego (APD), analizy klinicznej (AKL) oraz analizy ekonomicznej (AE). W dokumencie APD dodano wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz World Heart Federation, natomiast w dokumentach AKL i AE przeprowadzono aktualizację przeglądów systematycznych literatury.

W analizach powołano się także na obowiązujące obecnie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

2 Uwaga AOTMiT:

W ramach wyboru komparatorów Wnioskodawca słusznie wymienił diflunisal jako jedną z technologii możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu. W analizach przedstawiono informację, iż diflunisal nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu. Należy jednak wskazać, że jest on sprowadzany i finansowany ze środków

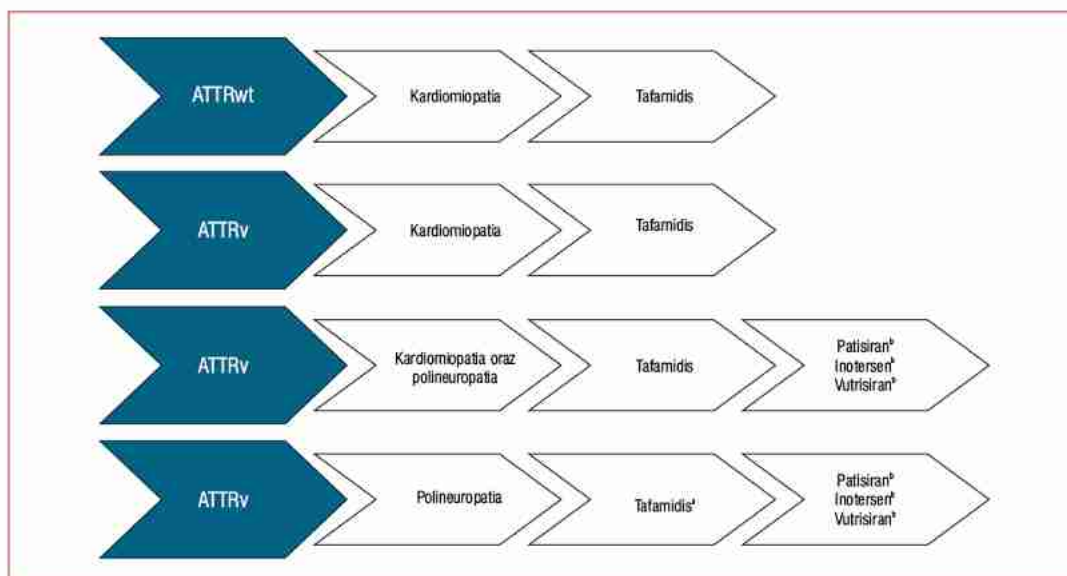
publicznych w ramach importu docelowego, na co również wskazują wytyczne PTK 2023, tym samym stanowi on technologię opcjonalną dla wutrisyranu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu chorych z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu ATTRh – brano pod uwagę praktykę kliniczną, status refundacyjny technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu, a także metodologię badań klinicznych.

Według zebranych wytycznych, podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRh jest leczenie objawowe neuropatii i dysfunkcji autonomicznych oraz leczenie mające na celu modyfikację przebiegu choroby polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunisal) lub leków wyciszających gen TTR (patisyran, inotersen).

Obecnie w Polsce tafamidis, patisyran i oraz inotersen nie są refundowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi PTK 2023¹ diflunisal dostępny jest w Polsce w ramach importu docelowego. Należy jednak zaznaczyć, że lek ten nie został zarejestrowany do stosowania w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRh i może być wykorzystywany jedynie *off-label*. Dodatkowo, wytyczne PTK 2023 nie wymieniają diflunisalu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w schemacie leczenia ATTR o fenotypie neurologicznym (schemat zamieszczony poniżej).



*ATTRv z polineuropatią I stopnia u dorosłych; **ATTRv z polineuropatią I-II stopnia u dorosłych [PTK 2023]

¹ Grzybowski J. et al. „Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society.” *Kardiol Pol.* 2023, 81(11): 1167-1185

Ponadto, z uwagi na brak badań klinicznych porównujących wutrisyran i diflunisal pod względem skuteczności w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRh, niemożliwe jest uznanie diflunisalu za komparator w niniejszym wniosku. W związku z tym oceny dokonano w porównaniu do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. best supportive care, BSC), która w badaniu HELIOS-A była reprezentowana przez placebo.

3 Uwaga AOTMiT:

Analiza kliniczna nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 5 pkt 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą braku opisu wszystkich punktów końcowych z publikacji Obici 2023. Dokument AKL został uzupełniony o wyniki dla punktów końcowych: jakość życia mierzona według EQ-VAS oraz mBMI mierzone po 3 miesiącach.

4 Uwaga AOTMiT:

W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji, dotyczącą braku opisu leczenia wspomagającego dostępnego dla pacjentów w badaniach HELIOS-A oraz APOLLO-A. W dokumencie AKL rozdział 19.3 Ekspozycja na leczenie został uzupełniony o charakterystykę interwencji, których stosowanie było dopuszczalne u pacjentów w tych badaniach w ramach BSC.

5 Uwaga AOTMiT:

AE nie zawiera oszacowań o przeprowadzanych w przypadku gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 1 pkt 1-3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie wutrisyranu i placebo, na którym oparto założenia analizy ekonomicznej, wynikało z konstrukcji badania HELIOS-A, zatwierdzonej przez Komisję Bioetyczną. W badaniu HELIOS-A dokonano porównania wutrisyranu z patisyranem oraz zewnętrzną grupą placebo pochodzącą z badania APOLLO-A. Porównania pośredniego dokonano ze względu na niemożność wykorzystania placebo jako bezpośredniego komparatora dla wutrisyranu, wynikającą z istnienia aktywnej formy leczenia o udowodnionej skuteczności w terapii polineuropatii w przebiegu ATTRh (patisyran). W opisanym przypadku badanie kliniczne, w którym komparator stanowiłoby najlepsze leczenie podtrzymujące, byłoby niezgodne z zapisami Deklaracji Helsińskiej.

W związku z powyższym, Wnioskodawca uznał, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

6 Uwaga AOTMiT:

Analiza ekonomiczna (AE) nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą niedoprecyzowania opisu metodyki przeglądu analiz ekonomicznych. W dokumencie AE rozdział 7.2 został uzupełniony o informacje dotyczące metodyki przeglądu i udziału dwóch badaczy w procesie selekcji analiz.

7 Uwaga AOTMiT:

Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

[Redacted content]

8 Uwaga AOTMiT:

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą niespójności przytoczonych kosztów. Błąd został poprawiony.

9 Uwaga AOTMiT:

Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą błędu odwołania w AWB. Odwołanie dotyczyło sekcji w dokumencie analizy problemu decyzyjnego. Cytowanie zostało poprawione.

10 Uwaga AOTMiT:

W przeglądzie przedstawiono wynik w 9 miesiącu dla odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN OR=3,75 (1,98; 7,12), która to wartość nie występuje w publikacjach źródłowych (Adams 2023: OR=4,0 (2,1; 7,8)). Proszę o wyjaśnienie nieścisłości.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji dotyczącą niepoprawnego zaraportowania wyniku w 9 miesiącu dla odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN. Wartości zostały poprawione zgodnie z publikacją źródłową.