



Rekomendacja nr 123/2024

z dnia 12 listopada 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Amvuttra (wutrisyran)

w ramach programu lekowego

„Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) w programie lekowym „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji dwuniciowego RNA – wutrisyranu [VUT] – jako celowanej terapii w leczeniu polineuropatii występującej w obrazie klinicznym ciężkiej, rzadkiej, mutacji genu kodującego transtyretynę. Zgodnie z polskimi wytycznymi VUT jest terapią drugiego wyboru po tafamidisie, ocenianym pozytywnie przez Agencję w 2018 r., aktualnie nie refundowanym w ocenianym wskazaniu. W marcu 2023 r. wnioskowana technologia była zakwalifikowana do oceny w ramach Wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności, jednak Agencja nie zaproponowała tej technologii do włączenia do ww. wykazu. Pacjenci z grupy docelowej aktualnie korzystają z leczenia zachowawczego (leki przeciwbólowe, regulujące ciśnienie krwi oraz funkcjonowanie układu moczowego). Prezes Agencji zważył, że populacja docelowa obecnie ma niezaspokojone potrzeby zdrowotne, niemniej leczenie neuropatycznej postaci amyloidozy transtyretynowej nie wpisuje się w algorytm postępowania zalecany przez polskie wytyczne. W leczeniu drugiego wyboru wcześniej zarejestrowano inne substancje, których nie rozpatrywano dotychczas w Agencji. Ponadto w toku prac nie otrzymano żadnej odpowiedzi od polskich praktyków i ekspertów klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się wyłącznie na jednym porównaniu pośrednim ze standardowym postępowaniem, poprzez kombinację wyników z badań HELIOS-A (VUT vs patisyran [PAT] – inne dwuniciowe

RNA zarejestrowane wcześniej w analogicznym wskazaniu) oraz APOLLO (PAT vs PLC). Wykazano, że po półtorarocznym okresie obserwacji zastosowanie VUT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem pogarszania sprawności w poruszaniu się, choć wynik może nie być istotny klinicznie (różnica poniżej MCID). Ponadto zaobserwowano istotne klinicznie i statystycznie poprawy we wskaźnikach oceniających stopień upośledzenia neuropatycznego oraz jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wyższe ryzyko wystąpienia bólu stawów.

Oceniana technologia niezależnie od uwzględnienia RSS nie jest efektywna kosztowo w porównaniu ze standardem postępowania. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą z RSS ponad [REDAKTOWANE] zł w ciągu pierwszych II lat refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z brakiem danych klinicznych dla efektów klinicznych w perspektywie długoterminowej oraz niepewnością w zakresie wielkości populacji docelowej.

Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie referuje do ocenianego problemu decyzyjnego, gdyż wszystkie odnoszą się do porównania VUT względem PAT.

Mając na uwadze ograniczone dowody naukowe pozwalające na wnioskowanie odnośnie skuteczności, brak finansowania opcji terapeutycznych zalecanych przed wutrisyranem oraz niepewności związane z wielkością populacji Prezes Agencji opiniuje jak na wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] zł;

w nowym programie lekowym „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85.1)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Neuropatyczna postać dziedzicznej amyloidozy (kod ICD-10: E85.1) jest ciężką, rzadką, heterogenną chorobą wieloukładową z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowaną mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Choroba wiąże się z szybko postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu.

Zgodnie z danymi literaturowymi przeżycie pacjentów z hATTR zależy od czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania, a także od wieku zachorowania. Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi ok. 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku).

W toku prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii od polskich ekspertów klinicznych, którzy realnie mogliby pozycjonować ocenianą technologię oraz ocenić potrzeby zdrowotne populacji będącej przedmiotem wniosku.

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że w latach 2014-2023 liczebność dorosłych pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie amyloidozy dziedzicznej

lub rodzinna, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) stopniowo wzrastała, w 2014 roku ww. wskazanie sprawozdano u jednego pacjenta zaś w 2023 roku u 23 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że świadczenia z zakresu genetyki wymagane do potwierdzenia rozpoznania ATTRv, sprawozdano u łącznie 7 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się standardowe postępowanie medyczne. Wnioskodawca w przedłożonych analizach również przyjął aktualne postępowanie jako komparator, w związku z czym wybór technologii alternatywnych uznano za zasadny.

Ponadto należy wskazać, że w wytycznych klinicznych odnaleziono informację o możliwości stosowania off-label diflunisalu. Produkt ten był sprowadzany w imporcie docelowym i finansowany w ocenianym wskazaniu u pojedynczych pacjentów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wutrisyran to ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA), którego działanie jest ukierunkowane na przekaźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną transtyretynę (TTR). Jest również związany z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) VUT wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Amvuttra jest wskazana w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo VUT w leczeniu pacjentów dorosłych z dziedziczną amyloidozą transtyretynową (z udokumentowaną mutacją genu) z wynikiem w zakresie niepełnosprawności powiązanej z polineuropatią (PND) określonym jako \leq IIIb. Do analizy klinicznej włączono:

- badanie HELIOS-A, randomizowane, wieloośrodkowe, z dwiema grupami równoległymi, gdzie komparatorem bezpośrednim była inna cząsteczka dwuniciowego RNA – patisyran. Liczba pacjentów: VUT: 122; PAT: 42;
- badanie APOLLO, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, z dwiema grupami równoległymi. Liczba pacjentów: PAT: 148; PLC: 77.

Przeprowadzono porównanie pośrednie VUT względem PLC przez wspólny komparator – PAT. Należy zwrócić w tym miejscu szczególną uwagę, że stwierdzono istotną heterogeniczność kliniczną analizowanych populacji pacjentów. Wnioskodawca przeprowadził walidację za pomocą zaplanowanej

wcześniej analizy wrażliwości PSA (propensity score analysis) uwzględniającej potencjalne różnice. Wyniki były zbliżone, jednak nie odnaleziono informacji, czy liczebność populacji po ważeniu była odpowiednia by wykazać te różnice.

Charakterystyka wejściowa:

mediana wieku:	VUT	60 lat (IQR 20 lat),	PLC	63 lat (IQR 15 lat);
odsetek mężczyzn:		64,8%,		75,3%;
tafamidis lub diflunisal:		61,5%;		53,2%;
stadium PND:		I – 36,1%; II – 41,0%		I – 26,0%; II – 29,9%.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie, zatem badania charakteryzowały się niską wiarygodnością.

Projekt programu lekowego zakłada ocenę skuteczności głównie w oparciu o stwierdzenie progresji choroby rozumianej jako zmiana stadium polineuropatii do stadium III wg klasyfikacji Cautinho. Badanie kliniczne nie raportowało wyników skuteczności w taki sposób. W ocenie skuteczności wzięto pod uwagę wyniki z najdłuższego okresu obserwacji (18 miesięcy). Pierwszorzędowym punktem końcowym był wynik mNIS+7¹. Do drugorzędowych należały

- Norfolk QOL-DN²,
- 10MWT³,
- mBMI⁴,
- R-ODS⁵.

W rekomendacji przedstawiono wyniki, co do których odnaleziono punkt odniesienia w postaci minimalnej istotnej klinicznie różnicy, pozostałe wyniki przedstawiono w AWA

Skuteczność

W toku prac zostały odszukane wartości minimalnych klinicznie istotnych różnic dla:

- mNIS+7, MCID = 12,2 pkt.;
- Norfolk QoL-DN, MCID = 8,8 pkt.;
- 10MWT, MCID = 0,26 m/s.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na:

- istotną statystycznie i klinicznie różnicę w zakresie zmodyfikowanej skali oceny neuropatii +7, wynoszącą -28,6 (95% CI: 34,0; 23,1) pkt.;
- istotną statystycznie i klinicznie różnicę w zakresie zmian w jakości życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej, która wyniosła -21,0 (95% CI: 27,1; 14,9) pkt.;

¹ Wskaźnik świadczący o upośledzeniu neuropatycznym, obejmuje ocenę wytrzymałości ruchowej i odruchów, ocenę czucia, przewodnictwa oraz ciśnienie tętnicze zależne od pozycji ciała. Wyższe wartości świadczą o większym upośledzeniu.

² Kwestionariusz ocenia jakość życia, domeny związane są z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawami polineuropatii i codziennymi czynnościami życiowymi. Wartości mieszczą się w przedziale -4 do 136, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. MCID wynosi 8,8. Wskaźnik zwalidowany dla pacjentów z ATTRv.

³ Wskaźnik ocenia szybkość marszu, liczony jako czas, który jest potrzebny do przebycia 10 m. Wyższy wynik oznacza lepszą możliwość poruszania się.

⁴ Zmodyfikowany wskaźnik masy ciała, wzór poza masą i wysokością ciała uwzględnia stan odżywienia – poziom albumin.

⁵ Wskaźnik ocenia stopień niepełnosprawności (trudności i ograniczenia w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz ograniczenia społeczne) u pacjentów z neuropatiami neurologicznymi.

- istotną statystycznie, choć prawdopodobnie nieistotną klinicznie (na podstawie walidacji w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym) zmianę w zakresie 10-metrowego testu marszu 0,24 (95% CI: 0,15; 0,33) m/s.

Bezpieczeństwo

Analiza wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść VUT vs PLC w zakresie: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia, zdarzenie prowadzące do przerwania terapii, zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania oraz biegunka. Jedynie dla punktu końcowego ból stawów zaobserwowano wyniki na niekorzyść VUT (OR 19,11 [1,12; 326,32]).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Amvuttra

Najczęściej występujące zdarzenia obejmowały ból kończyny (15%) oraz ból stawów (11%). Pozostałe zgłoszone zdarzenia niepożądane występowały często i obejmowały: dolegliwości oddechowe (duszność, duszność wysiłkowa oraz napadowa duszność nocna), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (tworzenie się siniaków, rumień, ból, świąd i ocieplenie skóry), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi.

Ograniczenia

- Wysokie ryzyko błędu odnalezionego badania RCT – HELIOS-A, wynikające z braku zaślepienia badaczy i pacjentów oraz braku informacji o zaślepieniu oceny efektów.
- Aktualnie brak jest danych z bezpośrednich porównań wutrisyranu z aktualnie refundowaną technologią alternatywną jaką jest standardowe postępowanie.
- Istniały różnice w charakterystyce wyjściowej dot. ciężkości choroby (różnice w PND, NIS oraz KPS na niekorzyść uczestników APOLLO w porównaniu do HELIOS-A: pacjenci uczestniczący w APOLLO mieli bardziej zaawansowaną chorobę).
- Występują różnice w monitorowaniu skuteczności leczenia, co może potencjalnie przekładać się na różnice w ocenie skuteczności i zasadności kontynuowania przez pacjenta terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w 20-letnim horyzoncie czasowym (dłuższy, 30-letni odpowiadający dożywotniemu testowano w analizie wrażliwości), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i innych perspektyw. Wutrisyran porównano ze standardowym postępowaniem.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne, monitorowanie, koszty najlepszej opieki podtrzymującej oraz opieka terminalna.

Wyniki analizy podstawowej

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) względem opieki standardowej z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] zł/QALY z RSS. Wynik wielokrotnie przekracza przyjęty próg ustawowy, przez co należy wskazać brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi [redacted] zł. Cena ta jest [redacted] od wnioskowanej.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano 37 wariantów analizy, żaden z nich nie powodował zmiany wnioskowania. W probabilistycznej analizie wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyniosło [redacted] %.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne polegające na wykorzystaniu alternatywnego zestawu użyteczności wynikającego ze stwierdzonej niespójności analiz wnioskodawcy oraz innego rozkładu dla czasu leczenia. Uzyskane wyniki nie różnią się znacząco od tych przedstawionych w analizie podstawowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem był brak danych dla efektów klinicznych w perspektywie długoterminowej. Należy również zaznaczyć, że w analizie wykorzystano dane kliniczne z badania HELIOS-A z zastosowaniem zewnętrznej kontroli placebo co wiąże się z ograniczeniami przedstawionymi w części dotyczącej skuteczności klinicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie wykazano wyższości VUT nad komparatorem w badaniu RCT, wobec czego zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Mając na uwadze, że wnioskowana technologia stanowi de facto uzupełnienie BSC będącym komparatorem, przyjęcie zerowego kosztu wutrisyranu nie spełnia założeń wynikających z art. 13.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- (MIN: ; MAX:) pacjentów w I roku,
- (MIN: ; MAX:) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- zł w I roku,
- zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą zł i zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której sprawdzano wpływ alternatywnego oszacowania populacji oraz uwzględnienia perspektywy społecznej odnotowano odchylenia z przedziału od % do %.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Przedłożona propozycja RSS jest wysoce niewystarczająca do zrównoważenia ryzyk związanych z potencjalnym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej oraz rzeczywistej skuteczności klinicznej we wnioskowanych warunkach objęcia wutrisyranu refundacją.

Uwagi do programu lekowego

Ze względu na niedojrzałość danych klinicznych, w przypadku objęcia leku refundacją Prezes Agencji sugeruje przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Ponadto program powinien być uzupełniony o ocenę jakości życia, ujednoczony względem oceny skuteczności wobec referencyjnego badania klinicznego zarówno pod względem mierników jak i częstotliwości przeprowadzania oceny.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK 2023);
- International Society of Amyloidosis (ISA 2022);
- American College of Cardiology (ACC 2023).

W ramach leczenia pierwszej linii polineuropatii w przebiegu ATTRv w polskich wytycznych wymieniony jest tafamidis, następnie w ramach II linii lub przy chorobie bardziej zaawansowanej VUT, PAT oraz inotersen. Dodatkowo jako inne terapie możliwe do zastosowania wymieniono diflunisal (off-label), doksycylinę z kwasem tauroursodeocholowym (TUDCA) oraz immunoterapię (terapia na wczesnym etapie badań klinicznych).

W pozostałych wytycznych nie wskazano podziału na linie leczenia jako główne terapie celowane wymieniane są: tafamidis, PAT, VUT, inotersen oraz diflunisal. W wytycznych wskazano także, że preferowanym sposobem leczenia są technologie lekowe.

Pozostałe dokumenty (WHF 2023 oraz CNSF 2022) zostały przedstawione w AWA.

Rekomendacje refundacyjne

Żadna z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie referuje do ocenianego problemu decyzyjnego (zasadność zastosowania VUT w miejsce standardowego postępowania, czyli najlepszej możliwej opieki), we wszystkich jest odniesienie VUT względem PAT.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (SMC 2023, HAS 2022), w tym 3 warunkowo (ZIN 2024, CDA-AMC 2024, NICE 2023). W niemieckiej rekomendacji (G-BA 2023) wskazano na występowanie niewielkiej dodatkowej korzyści względem PAT. Odnaleziono również 1 rekomendację negatywną (NCPE 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową alternatywę dla PAT oraz możliwość podawania leku podskórnym. Wskazane warunki refundacji dotyczyły przede wszystkim konieczności przestrzegania porozumienia cenowego – RSS.

W rekomendacji negatywnej wskazano, iż przy zaproponowanej cenie VUT nie jest zalecany do włączenia do refundacji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Amvuttra w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lipca 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.1554.2024.14.DGO) w sprawie oceny leku:

- Amvuttra (wutisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Amvuttra (wutisyran) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Amvuttra (wutisyran) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”
2. Raport nr OT.423.1.45.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Amvuttra (wutisyran) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 października 2024 r.