



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 118/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku  
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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD- 10 E85.1)”.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Produkt leczniczy Amvuttra zawiera wutrisyran, ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekąźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR). Wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy. Jest wskazany do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka wutrisyranu to 25 mg podawane podskórnie co 3 miesiące. hATTR jest ciężką, bardzo 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. W Polsce w 2023 r. chorobę zdiagnozowano u 23 pacjentów, aczkolwiek świadczenia z zakresu genetyki, sprawozdano jedynie u 7 pacjentów. Badanie genetyczne jest wymagane do potwierdzenia rozpoznania ATTRv.*

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w terapii polineuropatii ATTRv można stosować tafamidis, wutrisyran, patisyran oraz inotersen, a także bierze się pod uwagę diflunisal (off-label), doksycyklina/TUDCA oraz immunoterapię (terapia na wczesnym etapie badań klinicznych). Diflunisal w latach 2017-2023 był finansowany w ramach importu docelowego, ale faktycznie nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu. Obecnie żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest w naszym kraju refundowana. Aktualnie finansowane jest jedynie leczenie wspomagające, na które składa się farmakoterapia związana z leczeniem objawowym, świadczenia oraz wyroby medyczne.

Produkt leczniczy Amvuttra podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Jednakże, ostatecznie technologia ta nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

### Dowody naukowe

Wyniki badań klinicznych z randomizacją (HELIOS-A; APOLLO), w których porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo wutrisyranu z zewnętrznym placebo poprzez wspólny komparator patisyran wskazały na statystycznie istotną przewagę wutrisyranu nad placebo po 9 i 18 miesiącach terapii w większości ważnych analizowanych punktów końcowych. Lepsze wyniki stwierdzono w 18 miesiącu niż w 9 miesiącu terapii oraz u pacjentów z niższym początkowym wynikiem w skali niepełnosprawności w polineuropatii (PND) - I lub II. Wyniki III fazy badania HELIOS-A opublikowane w 2024 r. (Neurology and therapy 13, 3, 625-639) wskazują, że pacjenci leczeni przez 18 miesięcy wutrisyranem, niezależnie od oceny ich stanu zdrowia wg skali niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (NIS), mieli lepsze wyniki niż pacjenci, u których stosowano placebo. Aczkolwiek, ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów Autorzy nie byli w stanie wykazać istotności statystycznej dla odnotowanych wyników. Podobnie wyniki przedstawione w 2022 roku w dokumencie Europejskiej Agencji Leków na podstawie analiz eksploracyjnych punktów końcowych PND (skala niepełnosprawności w polineuroaptii), FAP (wskaźnik świadczący o ciężkości) oraz KPS (skala sprawności Karnofsky'ego) wskazują, że więcej pacjentów leczonych wutrisyranem wykazało poprawę oraz stabilizację stanu zdrowia niż przy stosowaniu placebo. Głównymi ograniczeniami przedstawionych badań klinicznych było użycie zewnętrznego placebo dla wutrisyranu oraz brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji. Ponadto, analiza kliniczna wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wutrisyranu vs placebo w zakresie: poważnych

zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń prowadzących do wycofania pacjenta z badania oraz biegunki. Jedynie dla punktu końcowego ból stawów zaobserwowano wynik na niekorzyść wutrisyranu. Wg danych dostępnych w bazie FAERS (do 3 kwartału 2023 r.) zidentyfikowano 19 zdarzeń niepożądanych nieuwzględnionych w ChPL Amvuttra, dla których zaistniał możliwy związek przyczynowy pomiędzy zdarzeniem a stosowaniem leku. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych dla wutrisyranu wyniosła 103 dni (61-169) i była niższa niż w przypadku patisyranu i inotersenu, przy czym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w przeciwieństwie do wymienionych leków, wzrastało z upływem czasu. Istotnym ograniczeniem przedstawionej oceny wutrisyranu jest brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania.

#### Problem ekonomiczny

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności jest powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (wutrisyran vs. najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) wyniósł 2,28 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wutrisyranu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Proponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia. W wariancie podstawowym wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie kilkanaście milionów rocznie. Z uwagi na przewlekły charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz jej rokowanie liczebność populacji w kolejnych latach będzie najprawdopodobniej rosła.

W wydanych 5 rekomendacjach pozytywnych lub warunkowo pozytywnych dla refundacji Amvuttra (preparat wutrisyranu) wskazano na alternatywę dla patisyranu w terapii ATTRv oraz możliwość podawania leku podskórnie. W rekomendacji negatywnej wskazano, iż przy zaproponowanej cenie wutrisyran nie jest zalecany do włączenia do refundacji.

#### Główne argumenty decyzji:

- brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji;
- brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania;

- *brak efektywności kosztowej (wielokrotnie przekroczony próg efektywności kosztowej określony w ustawie);*
- *wysokie koszty dla płatnika publicznego.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.423.1.45.2024 „Wniosek o objęcie refundacją 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)”; data ukończenia: 30 października 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Medison Pharma sp. z o.o.).