

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya

A kérelem a **Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, új, létesítésre javasolt indikációban:

„Alkalmazási előírás szerint: Cardiomyopathiában szenvedő felnőtt betegek vad típusú vagy örökletes transztiretinamyloidosisának (ATTR-CM) kezelésére.”

A készítmény hatóanyaga, az **N07XX18** ATC-kódú **vutrisiran**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben** készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„Az Amvuttra a hereditár, 1-es vagy 2-es stádiumú polyneuropathiával járó örökletes transztiretin-amyloidosis (hATTR-PN) kezelésére javallott felnőtteknél.”

Az Amvuttra cardiomyopathiában szenvedő felnőtt betegek vad típusú vagy örökletes transztiretin-amyloidosisának (ATTR-CM) kezelésére javallott.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	ATTR-CM-ben szenvedő felnőtt betegek, a modellezett vutrisziran monoterápiás populáció	3 havonta egyszer 25 mg subcutan vutrisziran (monoterápia) (+ BSC terápia)	tafamidisz monoterápia (+ BSC-terápia)	NYHA állapotok közötti átmenetek, OS, illetve az ezek alapján modellezett inkrementális QALY.
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált HELIOS-B	18 és 65 év közötti, ATTR-CM diagnózissal rendelkező beteg, akinél legalább egyszer kórházi ellátást igénylő szívelégtelenség klinikai képe lépett fel	25 mg vutrisiran subcutan injekció 12 hetente 36 hónapon át (± tafamidis háttérterápia)	placebo (± tafamidis háttérterápia)	Elsődleges: bármely okból bekövetkező halálzásból + visszatérő cardiovascularis esemény Másodlagos: bármely okból bekövetkező halálzás 42 hónap alatt, 6 perces járateszt, NYHA állapotok, életminőség (KCCQ-OS)



	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	ATTR-CM-ben szenvedő felnőtt betegek, a modellezett vutriszirán monoterápiás populáció	3 havonta egyszer 25 mg subcutan vutriszirán (monoterápia) (+ BSC terápia)	tafamidisz monoterápia (+ BSC-terápia)	NYHA állapotok közötti átmenetek, OS, illetve az ezek alapján modellezett inkrementális QALY.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban létező terápiás alternatívák a tüneti kezelés mellett:

- transthyretin (TTR) termelésének gátlása:
 - géncsenedesítő kezelésekkel:
 - siRNA – small interfering RNA: *patisiran, vutrisiran*
 - ASO – antisense oligonucleotides: *inotersen, eplontersen*
 - génszerkesztéssel: CRISP/Cas9 – *NTLA-2001*
- transthyretin (TTR) struktúrájának stabilizálása lehetséges szelektíven: *tafamidis, acoramidis*

Emellett a következő, lerakódott amyloid eliminációját végző antitestekkel folynak vizsgálatok: *NI006, PRX004, NI301A*.

A nemzetközi és európai ajánlások alapján az ATTR-CM szív-érrendszert érintő kezelési stratégia egyénre szabott. Az irányelvek szerint a célzott kezelések közül a kérelmezett indikációban tafamidis javasolt. Az európai irányelv emellett a génmutációval járó örökletes forma esetén gyakori polyneuropathia együttes fennállása során géncsenedesítő kezeléseket jelöli meg.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a tüneti kezelés mellett a célzott kezelések közül a tafamidis egyedi méltányossági eljárás keretei közt érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező egészséggazdaságtani elemzésében a rutin kezelés (BSC) és a tafamidis a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátor-választás a hazai támogatási rend figyelembevételével viszont nem felel meg a tafamidist illetően, mivel az rendszerszintű támogatásban az értékelés idején (2026 január) nem részesül.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásosság a kérelmezett indikációt törzskönyvező, HELIOS-B vizsgálat alapján került bemutatásra. A HELIOS-B egy Fázis III, kétkarú, randomizált, placebo-kontrollált, kettős-vak vizsgálat, melyet 655 beteg részvételével végeztek 1:1 arányú randomizációval. A betegek túlnyomó többsége férfi, átlagéletkoruk pedig 76-77 év volt. Az elsődleges végponton mindkét populációban a vutrisiran kezelés csökkentette a bármely okból bekövetkező halálozás és cardiovascularis esemény bekövetkeztének kockázatát a placeboval szemben (teljes populáció – HR: 0,72; 95% CI: 0,56 – 0,93; p=0,01, monoterápiás populáció – HR: 0,67; 95% CI: 0,49 – 0,93; p=0,02.) Az elsődleges végpont eseményekig eltelt idő Kaplan-Meier elemzése szerint a két kezelési kar hozzávetőlegesen 6 hónapot követően vált szét. Ehhez hasonló eredményt mutatott minden alcsoportelemzés is. A vizsgálat limitációi közül kiemelendő, hogy

a tafamidis háttérterápiában nem randomizált módon részesültek a betegek, ezért „a vizsgálat nem alkalmas a vutrisiran és tafamidis kezelés randomizált összehasonlítására.”

A vizsgálatban a tafamidis kezelés nem a komparátor terápia, az erre vonatkozó eredmények bizonytalansága az abszolút számok hiányában a klinikai többletelőny meghatározását ellehetetleníti.

A vizsgálat felépítése a vutrisiran hozzáadott (add-on) kezelés jellege a közölt szuperioritás klinikai jelentőségét megkérdőjelezi.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a HELIOS-B vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a vutriszirán terápia alapesetben a tafamidisz terápiával, került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 3 hónapos ciklusokban 24 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (76 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, HELIOS-B klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a HELIOS-B klinikai vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a vutriszirán terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket számszerűsít a tafamidisz komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 24 éves időtávon. Ennek megfelelően a vutriszirán terápia alapesetben számított ICER értéke magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén háromszorosában meghatározott küszöbértéke (25 553 370 Ft/QALY).

A vutriszirán terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az alacsonyabb mortalitás; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a vutriszirán gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke 61%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 30 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedés szerzését 100%-nak határozta meg. Ez az alapján a bevonható betegek számát 22 – 30 – 39 – 47 főre becsülte a befogadást követő 4 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A vutriszirán terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa 3 havonta egyszer 25 mg, subcutan injekció formájában. A kérelmezett vutriszirán termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft.

A komparátor tafamidisz alkalmazási előírás alapján ajánlott adagja 61 mg naponta egyszer. Termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a vutriszirán-kezelés befogadását követő négyéves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a tafamidisz terápia leváltását feltételezte. Mivel a BSC kezelés mindkét terápia esetén megjelenik, így annak költségével a Kérelmező nem kalkulált külön.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 4 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 4 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az elérhető célzott kezelések közti választás szempontja adatok hiányában jelenleg költség alapú. A betegek és a kezelés eredményességének követése, illetve a prevenció lépések még kidolgozás alatt állnak.²⁴

A HELIOS-B vizsgálat publikált eredményei közt a tafamidisz kezelés, mint aktív komparátor terápia tekintetében csak házárd ráta (HR) található, abszolút számok nem ismertek, ezért klinikai többletelőny módszertani okok miatt nem igazolható.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a komparátornak választott tafamidisz terápia jelenleg egyedi méltányosság keretében finanszírozott, rendszerszintű támogatással az értékelés időpontjában nem rendelkezik. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a publikus termelői ár hiánya egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja az időtáv. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely hatása szintén nem jelentős.

Hangsúlyozzuk, hogy a bemutatott egészség-gazdaságtani elemzés a vutriszirán monoterápia költség-hatékonyságát vizsgálta a tafamidisz monoterápiával szemben, ugyanakkor a releváns HELIOS-B klinikai vizsgálat kialakítása nem ezen két kar közvetlen összevetésére irányult.

8. Konklúzió

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet. A megjelölt indikáció prevalenciája kifejezetten bizonytalan. Az ATTR-CM komplex diagnosztikája a kezelést és



betegkövetést centrumokba tereli, így befogadás esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a vutrisziran alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a tafamidisz komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a tafamidisz komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 61%-os árcsökkenés lehet szükséges a vutrisziran költséghatékonyának igazolásához. A vutrisziran társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.