



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Amvuttra

25 mg (50 mg/ml - 0.5 ml) solution for injection x 1 pre-filled syringe

INN vutrisiran

Терапевтично показание	За лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM)
Начало - край на процедурата	21.10.2025 – 29.12.2025
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Amvuttra**

Здравен проблем

Транстиретиновата амилоидоза (ATTR) представлява рядко, прогресиращо и системно заболяване, характеризиращо се с натрупване на амилоидни фибрили, образувани от неправилно нагънатия транспортен протеин транстиретин (TTR). Тези фибрили се отлагат в различни органи и тъкани, но най-често засягат сърдечния мускул и периферната нервна система. В зависимост от произхода си ATTR може да бъде див тип или наследствена, като двата варианта споделят общ патофизиологичен механизъм – дестабилизация на тетрамера на TTR, последвана от дисоциация в мономери, склонни към амилоидогенна конформация.

Сред клиничните фенотипи на заболяването, транстиретиновата амилоидна кардиомиопатия (ATTR-CM) представлява най-честата и тежка органна проява. Амилоидните депозити се натрупват дифузно в миокарда, инфилтрират интерстициума и водят до удебеляване и ригидност на камерните стени. Това постепенно нарушава диастолната функция, а в по-късните етапи – и систолната, като клиничният резултат е прогресираща сърдечна недостатъчност. Освен механичното увреждане се предполага и директен токсичен ефект на нестабилните мономери върху кардиомиоцитите, медиран чрез оксидативен стрес и активиране на апоптотични каскади. В резултат ATTR-CM е заболяване с висока заболяемост и смъртност, често съпътствано от проводни нарушения, аритмии и други сърдечносъдови усложнения. Без лечение води до прогресивна сърдечна дисфункция, като смъртността често настъпва в рамките на няколко години от поставяне на диагнозата.

ATTR-CM често се диагностицира късно, тъй като ранните симптоми – умора, намален толеранс към физическо натоварване, ортопнея, отоци – наподобяват тези на други форми на сърдечна недостатъчност. Болестта обаче има характерни фенотипни особености, които могат да насочат към диагнозата, като синдром на карпалния тунел години преди сърдечните прояви, спинална стеноза, руптура на сухожилието на бицепса, периферна или автономна невропатия. Точната диагностика е критична, тъй като терапевтичният подход при ATTR значително се отличава от този при другите форми на амилоидоза.

Традиционната симптоматична терапия в ATTR-CM – диуретици, контрол на аритмии, управление на сърдечната недостатъчност – не променя основния патогенетичен механизъм: нестабилността на TTR тетрамера и продължаващото образуване на амилоид.

Amvuttra, чрез RNAi-медиран механизъм, значимо намалява циркулиращите нива на TTR, което води до редуциране на новообразуваните амилоидни фибрили и потенциално ограничаване на последващата миокардна инфилтрация. Понижаването на продукцията на TTR представлява директна намеса в естествения ход на заболяването, като прекъсва процеса на амилоидогенеза още на молекулярно ниво. По този начин се забавят структурните и функционални увреждания на миокарда, понижава се рискът от смърт и сърдечносъдови събития и се подобрява качеството на живот.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Епидемиологични данни

ATTR-СМ е заболяване с относително ниска разпространеност, но със значително клинично и социално влияние поради своя прогресиращ характер и високата смъртност. В Европейския съюз честотата на ATTR се оценява на 3,82 на 10 000 жители, а средната болестност при ATTR-СМ – на 3,7 на 10 000. В България липсват официални национални регистри, но наличието на специфични генетични варианти, открити в страната, както и клиничните сходства с европейските популации, предполагат сравнима честота на заболяването, при вероятно по-ниски нива на диагностициране.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на vutrisiran са анализирани в 2 клинични проучвания.

HELIOS-B е фаза 3, рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, което оценява ефикасността и безопасността на vutrisiran при пациенти с ATTR-СМ. При пациентите, лекувани с vutrisiran, е имало значително намален риск от смъртност, сърдечна трансплантация, нужда от камерно помощно устройство, хоспитализация по сърдечносъдови и неопределени причини и спешни посещения в болница за сърдечна недостатъчност (разглеждани общо), в сравнение с плацебо, както в общата популация (пациенти, които са получавали, и пациенти, които не са получавали фонов tafamidis), така и в популацията на монотерапия (пациенти, които не са получавали фонов tafamidis). Относителното намаление на риска от тези събития с vutrisiran е 28% в общата популация и 33% в популацията на монотерапия. Пациентите, лекувани с vutrisiran, са показали статистически и клинично значимо запазване на функционалния капацитет за упражнения, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, в продължение на 30 месеца, както и статистически и клинично значимо запазване на качеството на живот свързано със здравето (HRQoL). Намаляването на риска от смъртността за vutrisiran спрямо плацебо е статистически значимо и води до възстановяване нивата на смъртност до нива, които се доближават до тези на общата популация – 35% намаление в общата популация и 34% в популацията на монотерапия.

В общата популация 68% от пациентите, лекувани с vutrisiran, запазват стабилен или подобрен клас по Ню Йоркската кардиологична асоциация (NYHA), в сравнение с 61% от пациентите, лекувани с плацебо. В популацията за монотерапия 66% от пациентите в групата на vutrisiran остават стабилни или се подобряват в класа по NYHA, в сравнение с 56% от пациентите, лекувани с плацебо. В продължение на 30 месеца лечението с vutrisiran показва значителна полза, в сравнение с плацебо, по отношение на резултата от сърдечното увреждане, както е посочено в промените в серумния N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP), с последователни резултати както в общата популация, така и в популацията на монотерапия. За 30 месеца лечение в общата популация коригираната геометрична средна промяна в пъти на NT-proBNP е 1,75 в групата на плацебо и 1,19 в групата на vutrisiran. В популацията за монотерапия за същия период от време коригираната геометрична средна промяна в серумния NT-proBNP е 2,28 в рамото с плацебо и 1,30 в рамото с vutrisiran. В общата популация медианната промяна спрямо изходното



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ниво на NT-proBNP в рамото с vutrisiran е 9,0% увеличение, което отразява относителна стабилност, докато медианната промяна в рамото с плацебо е 51,6% увеличение, което отразява влошаване на сърдечното увреждане. По подобен начин при популацията на монотерапия медианната промяна от изходното ниво на NT-proBNP в рамото с vutrisiran е 13,0% увеличение, което отразява относителна стабилност, докато медианната промяна в рамото с плацебо е 107,6% увеличение, което отразява влошаване на сърдечното увреждане.

Анализът на времето до първото интензифициране на пероралния диуретик по схема (включително започване на прием на диуретик по схема при пациенти, които преди това не са приемали диуретици по схема), първото сърдечно-съдово събитие или обща смъртност през двойно-слепия период показва, че лечението с vutrisiran е свързано със значително намаляване на риска от настъпване на първо събитие (от тези 3 вида), в сравнение с плацебо в общата популация и популацията на монотерапия. Започване на перорални бримкови диуретици или интензифицирането на дозата при пациенти с ATTR-СМ е свързано със значително по-лоша прогноза за преживяемост.

Според резултатите за първичната крайна точка (обща смъртност + повтарящи се сърдечно-съдови събития) и вторичната крайна точка обща смъртност, ефектите от лечението с vutrisiran са последователни във всички подгрупи, които са оценени. В тези анализи на подгрупите всички точкови оценки на HR са в полза на vutrisiran, в сравнение с плацебо.

HELIOS-A е фаза 3, рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване при пациенти с наследствена транстиретиновата амилоидоза (hATTR) с полиневропатия (включително подгрупа, която също има сърдечно засягане). Резултатите показват, че в продължение на 18 месеца пациентите, лекувани с vutrisiran, са имали намалени нива на сърдечен стрес (намаляване на нивата на предсърден натриуретичен пептид (NT pro-BNP)), с коригирани средни геометрични кратни промени в NT-proBNP. За разлика от тях, пациентите в групата на плацебо са имали почти двукратно увеличение на NTproBNP за 18 месеца. От началото до 18-ти месец пациентите, лекувани с vutrisiran, показват тенденция към полза спрямо плацебо при различни показатели на сърдечната структура и функция, оценени чрез ехокардиография, както в общата популация, така и в сърдечната субпопулация. В сравнение с пациентите, получаващи плацебо, пациентите, лекувани с vutrisiran, са показали намаляване на дебелината на стената на лявата камера, по-малко увеличение на глобалното надлъжно напрежение и по-малко намаление на сърдечния дебит и крайния диастолен обем на лявата камера.

Данни за безопасност

Vutrisiran е имал приемлив профил на безопасност. Най-честите нежелани реакции включват сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, подагра, диспнея.

Данни за сравнителни алтернативи



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



За сравнителна алтернатива на vutrisiran е избран tafamidis.

Фармакоикономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Към момента на изготвяне на доклада не са публикувани оценки на vutrisiran за лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM) от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване.

Приложен анализ

Проведен е анализ тип разход-ползност, при който крайните резултати по отношение на здравните ползи са представени под формата на добавени години живот (LY) и добавени години живот с добро качество (QALY).

Анализът е от перспективата на заплащащата институция – НЗОК. Избраният времеви хоризонт е до живот. Сравнителна алтернатива на vutrisiran е tafamidis. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на Марков.

Проведеният анализ показва, че оценяваната здравна технология не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, но добавеният разход за терапията с vutrisiran се свързва с подобрение на преживяемостта и качеството на живот на пациента, като най-голямата разлика спрямо алтернативата е в общата преживяемост.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителните алтернативи, разходи за нежелани събития, разходи за медицински грижи.

Анализ на подгрупи

Неприложим.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът е проведен от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт на анализа на бюджетното въздействие е 5 години. Прогнозният брой пациенти е 2 през първата година и 20 през петата година като са разработени два сценария – „свят с Amvuttra” и „свят без Amvuttra”.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие демонстрира, че реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание в Приложение 1 на ПЛС ще генерира допълнителен разход за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Заклучение

Здравната технология Amvuttra чрез RNAi-медиран механизъм, значимо намалява циркулиращите нива на TTR, което води до редуциране на новообразуваните амилоидни фибрили и потенциално ограничаване на последващата миокардна инфилтрация. Понижаването на продукцията на TTR представлява директна намеса в естествения ход на заболяването, като прекъсва процеса на амилоидогенеза още на молекулярно ниво. По този начин се забавят структурните и функционални увреждания на миокарда, понижава се риска от смърт и сърдечносъдови събития и се подобрява качеството на живот.

Проведеният анализ показва, че оценяваната здравна технология за лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM) не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, но добавеният разход за терапия с vutrisiran се свързва с подобрене на преживяемостта и качеството на живот на пациента спрямо алтернативата tafamidis.

Според анализа на бюджетното въздействие добавянето на терапевтичното показание на Amvuttra в Приложение 1 на ПЛС води до допълнителен разход за НЗОК.