

Lisaandmed

taotlusele nr 1602 „Transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi ravi vutrisiraaniga, 1 annus“.

Vastaja: Medison Pharma Estonia OÜ

1. Milline on haigust põdevate patsientide üldine elulemus?

Luigetti jt (2020)¹ polüneuropaatiaga hATTR-i ülevaates kirjeldatakse: Endeemilistes piirkondades esineb varajase algusega haigusega patsientidel tavaliselt progresseeruv sensoorne-motoorne ja autonoomne neuropaatia, mille eeldatav elulemus on umbes 10–20 aastat alates haiguse tekkest. Seevastu *Val30Met* mutatsiooniga hilise algusega patsientidel ja ka mitte-*Val30Met* juhtudel esineb tavaliselt kiirem ja raskem progresseerumine, sageli koos südamehaaratusena, ning mediaanne elulemus on 7 aastat haiguse algusest.

Eestis levivate TTR mutatsioonide kohta taotlejal info puudub. Rahvusvaheliste andmete põhjal on teada, et *Val30Met* mutatsioon moodustab ca 50% kõikidest polüneuropaatiaga hATTR juhtudest, kuid riigiti esinevad olulised erinevused: näiteks Rootsis on see 95%, Saksamaal 40-60%, Bulgaarias 10%².

2. Kui kaua suudetakse ravimiga hoida patsiente 1. ja 2. staadiumis ilma progressioonita 3. staadiumisse (nagu on näidustuses)?

Vutrisiraan on väike keemiliselt stabiliseeritud kaksikahelaline sekkuv ribonukleiinhape (**siRNA**), mis on spetsiifiliselt suunatud variantse ja metsikut tüüpi transtüretiini (TTR) informatsiooni-RNA-le (mRNA) ja on kovalentselt seotud ligandiga, mis sisaldab kolme N-atsetüülgalaktosamiini (Ga1NAc) jääki, et võimaldada siRNA kohaletoimetamist spetsiifiliselt hepatotsüütideni.

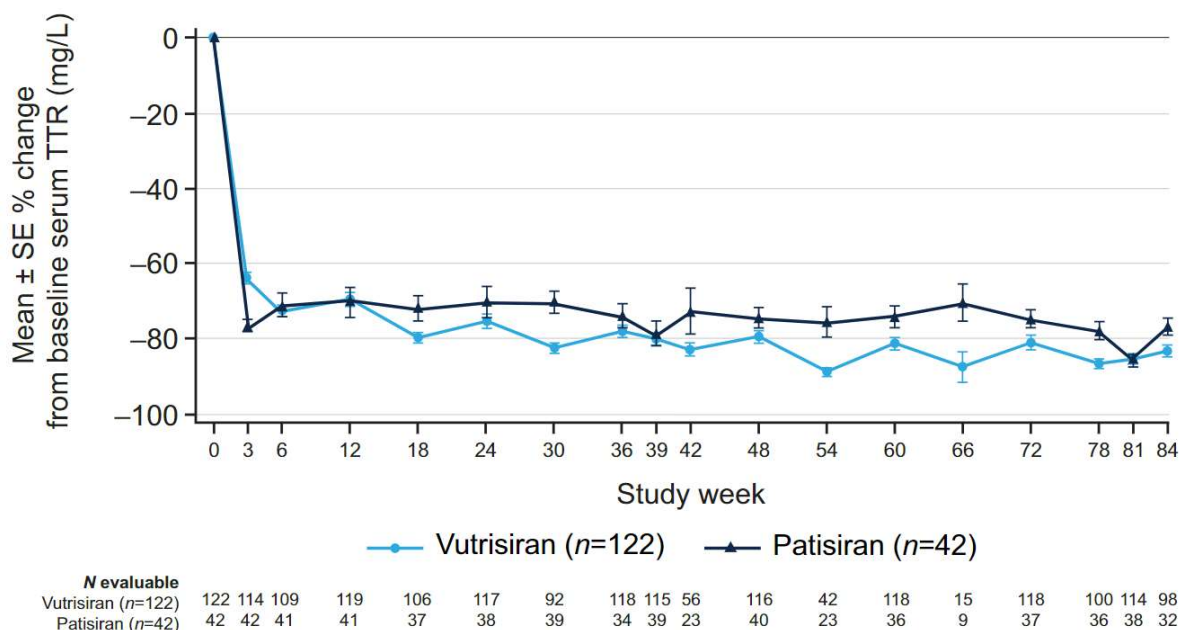
Vutrisiraan kutsub loodusliku protsessi kaudu, mida nimetatakse RNA interferentsiks (RNAi), maksas esile TTR-i mRNA katalüütilise lagunemise, **mille tulemusena väheneb variantse ja nn metsikut tüüpi TTR-valgu sisaldus seerumis.**

Kliinilise uuringu **HELIOS-A** põhjal on teada, et vutrisiraan raviga langeb TTR tase seerumis kiiresti ning säilib madalal tasemel vähemalt 18-kuu jooksul (Joonis 1). Vutrisiraan oli samaväärne võrdlusravimi patisiraaniga (võrdlus teostatud APOLLO uuringu kaudu, väline platseebo grupp).³

¹ Luigetti et al. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16: 109–123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110029/>

² Parman et al. Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S3-S13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26734951/>

³ Adams D. et al. Amyloid. 2023;30(1):1-9. doi:10.1080/13506129.2022.2091985



Joonis 1. Keskmise muutus seerumi TTR tasemes vutrisiraani ja patisiraaniga 18 kuu jooksul; HELIOS-A uuring.

Patisiraan kuulub samasse siRNA ravimite klassi kui vutrisiraan. Patisiraani kohta publitseeriti hiljuti reaalelu tõendeid ca 2 aastases ravist:

Bleecker jt (2023)⁴ viisid läbi retrospektiivse uuringu Belgias, kus 9 patsienti hATTR polüneuropaatia 1. või 2. staadiumiga (Coutinho FAP klassifikatsiooni järgi) said ravi patisiraaniga. Mediaan ravikestus 700 päeva (1,9 aastat). **Enamikel (8/9) patsientidel oli polüneuropaatia stabiilne ning haiguse staadium ei muutunud.** Ühel patsiendil esines FAP staadiumi halvenemine. Uuringu detailsed tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Autorid järeldasid, et patisiraani pikaajalise ravi tulemuseks oli polüneuropaatia kliiniline stabiliseerumine või vähene paranemine, samuti südamefunktsiooni stabiliseerumine enamikul patsientidest. Autorid tõid välja, et need tulemused erinevad sellest, mida oleks oodata loomuliku haiguskulu korral - kliiniline halvenemine. Patsientide omadused olid sarnased patisiraani APOLLO uuringu populatsiooniga.

Vutrisiraan on tõendanud samaväärsust patisiraaniga ning kuulub samasse ravimiklassi. Seega on oodata, et patisiraani reaal-elu uuringus nähtud stabiilne haigus 2-aasta jooksul rakendub ka vutrisiraanile.

⁴ Bleecker et al. Acta Neurol Belg. 2023 Jun;123(3):1029-1037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36829087/>

Tabel 1. Patisiraani reaal-elu uuringu tulemused (Bleecker jt, 2023)

Table 2 Overview of neurological and cardiological parameters at baseline and at the last measurement compared of patients who started treatment with patisiran during the EAP (N=9)

Baseline		Last measurement	
Neurological parameters		Neurological parameters	
FAP -n (%)	N=9	FAP-n (%)	N=9
1	6 (67)	Improved (vs baseline)	0 (0)
2	3 (33)	Stable (vs baseline)	8 (89)
		Worsened (vs baseline)	1 (11)
PND -n (%)	N=7	PND -n (%)	N=4
1	4 (44)	Improved (vs baseline)	1 (11)
2	2 (22)	Stable (vs baseline)	3 (33)
3a	1 (11)	Worsened (vs baseline)	0 (0)
3b	0 (0)		
NIS-LL -n (%)	N=5	NIS-LL-n (%)	N=4
Median/mean NIS-LL-scale (min/max)	31.0/27.0 (6/58)	Median/mean difference in NIS-LL scale vs baseline (min/max)	- 1/- 1.5 (- 5/0)
		Improved (vs baseline)	2 (22)
		Stable (vs baseline)	2 (22)
		Worsened (vs baseline)	0 (0)
EMG* -n (%)	N=9	EMG* -n (%)	N=9
Normal	1 (11)	Improved or stable (vs baseline)	9 (100)
Abnormal	8 (89)	Worsened (vs baseline)	0 (0)
FIM score	N=9	FIM score	N=9
Median/mean FIM score (min/max)	121.0/116.3 (92/126)	Median/mean difference in FIM score vs baseline (min/max)	0.0/0.8 (- 8/14)
		Improved (vs baseline)	2 (22)
		Stable (vs baseline)	6 (67)
		Worsened (vs baseline)	1 (11)
Orthostatic hypotension* -n (%)	N=9	Orthostatic hypotension*-n (%)	N=9
Yes	4 (44)	Improved (vs baseline)	2 (22)
No	5 (56)	Stable (vs baseline)	7 (78)
		Worsened (vs baseline)	0 (0)
Cardiologic parameters		Cardiologic parameters	
NYHA score -n (%)	N=9	NYHA score-n (%)	N=9
1	5 (56)	Improved (vs baseline)	1 (11)
2	3 (33)	Stable (vs baseline)	7 (78)
3	1 (11)	Worsened (vs baseline)	1 (11)
ECG* -n (%)	N=9	ECG*-n (%)	N=9
Normal	5 (56)	Improved (vs baseline)	0 (0)
Abnormal	4 (44)	Stable (vs baseline)	9 (100)
		Worsened (vs baseline)	0 (0)
Echocardiography-Median/mean % LVEF (min/max)	60.0/54.0 (40/61) (N=9)	Echocardiography-Median/mean difference in % LVEF (min/max)	5.0/9.5 (- 5/37) (N=9)
Normal	6 (67)	Improved (vs baseline)	0 (0)
Abnormal	3 (33)	Stable (vs baseline)	9 (100)
		Worsened (vs baseline)	0 (0)