



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

---

**Amvuttra (wutrisyran)**

we wskazaniu:  
leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej  
(hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią  
w I lub II stadium zaawansowania

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 1/2023

Data ukończenia: 17.02.2023

# SPIS TREŚCI

<b>1</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b>	<b>5</b>
1.1	Przedmiot analizy	5
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	5
1.3	Ocena populacji docelowej	6
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	6
1.5	Ocena siły interwencji	6
1.6	Ocena ekonomiczna	7
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	7
<b>2</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b>	<b>8</b>
2.1	Informacje podstawowe	8
2.2	Szczegółowe warunki stosowania	8
2.2.1.	Przeciwwskazania	8
2.2.2.	Diagnostyka	9
<b>3.</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b>	<b>10</b>
3.1.	Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1.	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	10
3.1.2.	Oszacowanie YLL i DALY na podstawie danych z badań klinicznych	11
3.1.3.	Problem zdrowotny - Informacje ogólne	12
3.1.4.	Kryteria populacji docelowej	13
3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	14
3.3.	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	14
3.4.	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	15
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	15
3.4.2.	Przegląd innych opcji terapeutycznych zarejestrowanych w Polsce	16
3.4.3.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	17
3.5.	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	17
3.6.	Horizon scanning	18
<b>4.</b>	<b>WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b>	<b>19</b>
4.1.	Szacowanie wielkości populacji	19
4.1.1.	Opis metodyki	19
4.1.2.	Wyniki oszacowań	19
4.2.	Podsumowanie szacowania populacji	20
<b>5.</b>	<b>JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b>	<b>21</b>
5.1.	Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
5.2.	Opis badań	21
5.3.	Ocena jakości badań	22
5.3.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration	22

5.3.2.	Opis komparatora .....	22
5.3.3.	Opis punktów końcowych .....	23
5.3.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	23
5.3.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	24
5.3.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	24
5.4.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	24
<b>6.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI .....</b>	<b>25</b>
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej .....	25
6.1.1.	Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej – porównanie z tafamidem .....	27
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	27
6.3.	Możliwości diagnostyczne i skrining pacjentów .....	28
6.4.	Podsumowanie siły interwencji .....	28
<b>7.</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>30</b>
7.1.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora .....	30
7.1.1.	Założenia .....	30
7.1.2.	Dane wejściowe .....	30
7.1.3.	Wyniki .....	31
7.2.	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	31
7.3.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	31
7.4.	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	33
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>34</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	34
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	34
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	34
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	34
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	34
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	34
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>35</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	35
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	35
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	35
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>36</b>
<b>11.</b>	<b>SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>37</b>
11.1.	Spis tabel .....	37
11.2.	Spis rysunków .....	38
<b>12.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>39</b>
	Załącznik 1. Strategie wyszukiwania .....	39
	Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego” .....	40
	Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych” .....	40



# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Amvuttra (wutrisyran sodu) zarejestrowany 15.09.2022 r. we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Lek został zakwalifikowany do grupy: ATC: N07XX18 – Inne leki wpływające na układ nerwowy. Decyzją wykonawczą KE zaliczany jest do leków sierocych od 25.05.2018 r. (EU/3/18/2026).

Amvuttra jest to roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę, 25 mg/0,5 ml. Zalecana dawka wutrisyranu to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące. Wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę.

Przeciwwskazania do stosowania to: ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu diwodorofosforan dwuwodny; disodu fosforan dwuwodny; sodu chlorek; woda do wstrzykiwań; sodu wodorotlenek; kwas fosforowy).

Przed leczeniem należy przeprowadzić badania w celu potwierdzenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) z polineuropatią: sekwencjonowanie DNA (analizę amyloidowego wariantu TTR); typowanie amyloidu (immunohistochemia lub spektrometria mas); biopsja złogów amyloidu (możliwe miejsca biopsji: ślinianka wargowa; podskórna tkanka tłuszczowa ściany brzucha; skóra; nerka; nerw; przewodu pokarmowego, w tym błony podśluzowej) barwienie czerwieńią Kongo. Ponadto, przed leczeniem wutrisyranem należy wykluczyć u pacjentki ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. W razie nieplanowanej ciąży należy przerwać leczenie i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy do momentu powrotu do prawidłowych wartości.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dziedziczna amyloidozę transtyretynową (hATTR) z polineuropatią to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana 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.

Według przeglądu systematycznego (Antonopoulos 2022) mediana wieku w momencie diagnozy pacjentów z hATTR wynosi 67,1 lat (95%CI: 64–70). Mediana wieku pacjentów w badaniach klinicznych wyniosła odpowiednio, 60 lat w HELIOS-A oraz 63 lata w APOLLO. Według oszacowań własnych Agencji hATTR odpowiada w Polsce za około 6 utraconych lat życia/pacjenta. Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), przy czym u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku) (Adams 2022).

Zgodnie z wynikami przeżycia pacjentów z hATTR, szacuje się, że w Polsce hATTR odpowiada za 0,4 DALY/100 tyś i 0,1 YLL/100 tyś. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Inne zaburzenia neurologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 56,9 DALY/100 tyś. oraz 29,2 YLL/100 tyś. ludności.

Jedynie wytyczne kliniczne (CJNS 2022) odnoszą się jedynie do trwających badań klinicznych wutrisyranu i wskazują na zastosowanie inotersenu oraz patisyranu jako leczenia celowanego. Przeszczep wątroby stanowi jedynie opcję terapeutyczną i nie jest zalecany rutynowo.

Potencjalna decyzja o finansowaniu wutrisyranu ze środków publicznych powinna uwzględniać stosunek kosztów stosowania do efektów pozostałych terapii aktywnych, tj. patisyranu i inotersenu. Dostępne w Polsce alternatywne opcje terapeutyczne, tj. przeszczep wątroby, leczenie skierowane przeciw amyloidom i leczenie objawowe nie stanowią standardu postępowania w danym wskazaniu zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania.

Amvuttra (wutrisyran) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze oceny Agencji dotyczyły:

- tafamidisu w leczeniu hATTR z polineuropatią I lub II stopnia; lek uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa, jednak nie trafił na listę refundacyjną.
- patisyranu i inotersenu w leczeniu hATTR z polineuropatią I lub II stopnia; leki oceniano w ramach TLK, jednakże nie otrzymały pozytywnej Opinii Rady Przejrzystości i nie znalazły się na liście TLK.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na maksymalnie 48 pacjentów rocznie. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować wutrisyran. Wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to odpowiednio 8 i 16 osób.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy klinicznej włączono jedno pierwotne badanie kontrolne z randomizacją (RCT; klasyfikacja IIA zgodnie z wytycznymi HTA Agencji), porównujące wutrisyran bezpośrednio z patisyranem (HELIOS-A) oraz pośrednio z placebo (porównanie naiwne z zewnętrzną grupą kontrolną z badania APOLLO). Zareportowano wyniki do 18 miesięcy obserwacji. Badanie jest kontynuowane, a planowana data zakończenia to październik 2026 r.

W badaniu HELIOS-A oceniano głównie surogatowe punkty końcowe: (1) pierwszorzędowy: mNIS+7 (ang. Modified Neuropathy Impairment Score +7) po 9 miesiącu; (2) drugorzędowe: mNIS+7 po 18 miesiącu oraz 10-MWT (ang. 10-meter Walk Test), mBMI (ang. modified Body Mass Index), R-ODS (Rasch built Overall Disability Scale) odpowiednio po 9 i 18 miesiącu obserwacji oraz jakość życia w skali Norfolk QOL-DN (ang. The Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) po 9 i 18 miesiącu obserwacji. Wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID, ang. minimally clinically important difference) dla uwzględnionych w badaniu punktów końcowych nie są dostępne w literaturze.

Na niepewność wyników badań wskazuje wysokie ryzyko błędu systematycznego w jedynym dostępnym badaniu klinicznym (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool 2.0).

Ograniczenia wynikające z danych badania w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to: (1) ograniczenia wynikające z metodyki (brak bezpośredniego porównania z placebo, krótki czas obserwacji, brak zaślepienia), (2) brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonym badaniu (brak wpływu na przeżycie pacjentów), (3) wprowadzenie modyfikacji do skali mNIS+7, która mogła wpłynąć na wykazanie wyników na korzyść interwencji w porównaniu z placebo, (4) brak walidacji skali wykorzystywanej do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, (5) wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

### 1.5 Ocena siły interwencji

Do badania HELIOS-A włączono dorosłych pacjentów do 85 roku życia z diagnozą hATTR i neuropatią. 122 pacjentów otrzymywało wutrisyran (25 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące); 42 pacjentów otrzymywało patisyran (0,3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie), a zewnętrzna grupa placebo (z badania APOLLO) objęła 77 pacjentów.

Zastosowanie wutrisyranu w porównaniu z patisyranem wskazało brak istotnych statystycznie różnic w wynikach.

Zastosowanie wutrisyranu w porównaniu z placebo wpłynęło na istotną statystycznie: (1) poprawę w skali mNIS+7 po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia upośledzenia neurologicznego ( $\Delta$  odpowiednio -2,24 vs. 14,76, MD=-17,00 [95%CI: -21,78; -12,22] oraz -0,46 vs. 28,09, MD=-28,55 [95%CI: -34,00; -23,10]); (2) poprawę w skali Norfolk QOL-DN po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. poprawę jakości życia (odpowiednio MD=-16,20 [95%CI: -21,70; -10,80] oraz MD=-21,00 [95%CI: -27,10; -14,90]); (3) nieznaczną poprawę w skali 10-MWT po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. poprawę sprawności (odpowiednio MD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19] oraz MD=0,24 [95%CI: 0,15; 0,33]), (4) poprawę w wyniku mBMI po 9 miesiącu obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia zaburzeń odżywiania (MD=67,80 [95%CI: 43,00; 92,60]); (5) pogorszenie w wyniku mBMI po 18 miesiącach obserwacji, tj. zwiększenie nasilenia zaburzeń odżywiania (MD=140,70 [95%CI: 108,40; 172,90]); (6) poprawę w skali R-ODS po 9 i 18 miesiącu obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia niesprawności (odpowiednio MD=4,30 [95%CI: 2,70; 6,00] oraz MD=8,40 [95%CI: 6,50; 10,40]).

Istotność kliniczna zastępczych punktów końcowych była niepewna, przy wykazanej istotności statystycznej danych.

Oceniana technologia wykazuje bezpieczeństwo nie gorsze niż komparator (placebo). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obejmowały ostrą niewydolność krążenia, infekcję COVID-19 i okluzję tętnicy biodrowej (każde n=1; 0,8%), z których żadne nie zostało uznane za związane z wutrisyranem. Udział zgonów był istotnie wyższy z grupie placebo niż w ramieniu interwencji (7,8% vs. 1,6%) (w ramieniu wutrisyranu żaden ze zgonów nie został uznany za związany z lekiem; w tym jeden zgon spowodowany był COVID-19). Najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowane w obu ramionach badania obejmowały upadki (28,6% vs. 18,0%), ból w obrębie kończyny (10,4% vs. 14,8%) i biegunkę (37,7% vs. 13,9%).

W celu oceny potencjału innowacyjnego wutrisyranu poszukiwano dowodów skuteczności wutrisyranu względem tafamidisu, tj. leku wcześniej ocenianego przez Agencję w analizowanym wskazaniu (patrz również rozdział 3.3). Odnaleziono jeden przegląd systematyczny literatury ukierunkowany na porównanie skuteczności patisyranu (tj. leku o porównywalnej skuteczności do wutrisyranu) z tafamidem (Plante 2018). Porównanie pośrednie prowadzono przy użyciu standardowej metody Buchera przez placebo. Patisyran wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność we wszystkich analizowanych punktach końcowych w 18 miesiącu obserwacji (mNIS+7, Norfolk QOL-DN, mBMI). Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

W związku z powyższym można wnioskować, że wutrisyran, który charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do patisyranu (badanie HELIOS-A) powinien wykazywać istotnie wyższą skuteczność względem tafamidisu.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

Z uwagi na brak analizy przeżycia całkowitego pacjentów we włączonych badaniach klinicznych ocenę ekonomiczną interwencji oparto wyłącznie o oszacowania kosztów. Koszty interwencji szacowano na podstawie danych bazy Drugs.com oraz NICE (2022). Koszt dawki w przeliczeniu na polską walutę wyniósł od 0,5 mln zł do 1,1 mln zł. Terapia wutrisyranem może wiązać się z kosztem ok. 2 mln zł rocznie (cena leku na podstawie informacji NICE 2022) na jednego pacjenta.

W związku z niedawną rejestracją wutrisyranu nie są jeszcze dostępne analizy HTA i analizy ekonomiczne. Analizy ekonomiczne oceniające patisyran (lek o podobnej skuteczności do wutrisyranu) oszacowały ICUR vs. BSC na poziomie 125 256 GBP/QALY (tj. 658 663 PLN/QALY; NICE 2023) i 4 818 778 CAD/QALY (tj. 15 483 822 PLN/QALY; CADTH 2019).

Wutrisyran otrzymał jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (NICE 2022). Jednakże w związku z dostępnością w Wielkiej Brytanii innych terapii aktywnych (patisyran, inotersen) rekomendacja ta oparta jest głównie o możliwość obniżenia kosztów terapii u niektórych pacjentów (np. z wysoką masą ciała).

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone, a rzeczywisty efekt może się różnić od wykazanego w badaniach klinicznych. Jest niepewne jak wyniki badania przekładają się na istotne klinicznie efekty dla pacjentów. W badaniu klinicznym nie oceniano wpływu terapii na przeżycie pacjentów, pomimo potencjalnie stosunkowo krótkiej mediany przeżycia pacjentów od momentu diagnozy (zgodnie z wynikami Antonopoulos (2022), pięcioletnie przeżycie osiągnęło 52,8% pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (95%CI: 45,2-60,4);

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące wnioskowania to:

- dostępność wyłącznie jednego badania pierwotnego, którego podstawę oceny stanowiło naiwne porównanie z zewnętrzną grupą placebo, i które oceniało głównie surogatowe punkty końcowe.
- wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu rejestracyjnym,
- brak analizy ekonomicznej wynikający z ograniczeń badania klinicznego oraz braku wiarygodnych danych kosztowych.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od jednego eksperta klinicznego mającego doświadczenie w terapii pacjentów z hATTR – prof. Tomasza Dziedzica z Katedry Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Amvuttra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25mg/0,5ml, ampułkostrzykawka, 0,5 ml
<b>Substancja czynna</b>	Wutrisyran sodu
<b>Oceniane wskazanie</b>	Stosowanie w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. <b>Kody ICD-10: E85.1 – Amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna</b>
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Brak złotego standardu diagnozy. Możliwe są badania genetyczne genu TTR w przypadku, gdy występuje podejrzenie kliniczne i pozytywny wywiad rodzinny; testy predykcyjne u bezobjawowych członków rodziny; biopsja, jeśli nie jest potwierdzony wcześniejszymi badaniami i jest nieznaną wariant patogenny w TTR (należy unikać biopsji serca i nerek); (CJNS 2022) Oznaczenie stężenia witaminy A w surowicy, przed rozpoczęciem leczenia.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące. Wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500IU do 3000 IU witaminy A na dobę.
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania</b>	Wutrisyran to ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. small interfering ribonucleic acid), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekąźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwi dostarczenie siRNA do hepatocytów. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy.
<b>Grupa ATC</b>	Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX18.
<b>Status leku sierocego</b>	Decyzja wykonawcza KE z dnia 25.05.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady” Znak sierocy (EU/3/18/2026)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Amvuttra są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	15.09.2022; EU/1/22/1681/001
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Alnylam Netherlands B.V (Holandia)

Źródło: ChPL Amvuttra [data dostępu: 26.01.2023]

### 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

#### 2.2.1. Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu diwodorofosforan dwuwodny; disodu fosforan dwuwodny; sodu chlorek; woda do wstrzykiwań; sodu wodorotlenek; kwas fosforowy)



## 2.2.2. Diagnostyka

### 2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed leczeniem należy przeprowadzić badania w celu potwierdzenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) z polineuropatią: sekwencjonowanie DNA (analizę amyloidowego wariantu TTR); typowanie amyloidu (immunohistochemia lub spektrometria mas); biopsja złogów amyloidu (możliwe miejsca biopsji: ślinianka wargowa; podskórna tkanka tłuszczowa ściany brzucha; skóra; nerka; nerw; przewodu pokarmowego, w tym błony podśluzowej) barwienie czerwienią Kongo z charakterystyczną zieloną dwójłomnością w świetle spolaryzowanym (AHA 2022).

### 2.2.2.2 Monitorowanie

Pacjent powinien być monitorowany co 6 miesięcy (co 3 miesiące dla stadium II polineuropatii) lub rzadziej, jeśli dobrze reaguje na leczenie. Zaleca się badania:

- neurologiczne: ocena objawów; wyniki funkcjonalne (np. zdolność chodzenia, niepełnosprawność polineuropatii, ocena upośledzenia neurologicznego); autonomiczne (np. zakażenie pęcherza moczowego lub układu moczowego, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia erekcji i zaburzenia żołądkowe jelitowe, w tym biegunka i wczesne uczucie sytości);
- kardiologiczne: elektrokardiografia; echokardiografia i NT-proBNP (N-końcowy pro-mózgowy peptyd natriuretyczny);
- okulistyczne;
- wyznaczenie zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała, waga (AHA 2022).
- pacjenci powinni w ramach suplementacji przyjmować doustnie około, ale nie więcej niż od 2 500 IU do 3 000 IU witaminy A na dobę; w razie pojawienia się objawów związanych z narządem wzroku wskazujących na niedobór witaminy A, np. na przykład upośledzonego widzenia w nocy lub ślepoty nocnej, uporczywego zespołu suchego oka, zapalenia oka, zapalenia lub owrzodzenia rogówki, pogrubienia rogówki lub perforacji rogówki zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego (ChPL Amvuttra).

Przed leczeniem wutrisyranem należy wykluczyć u pacjentki ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. W razie nieplanowanej ciąży należy przerwać leczenie i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy do momentu powrotu do prawidłowych wartości.

### 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

#### 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

##### 3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Nie odnaleziono danych szacujących obciążenie kliniczne wywołane hATTR. Oszacowanie DALY oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu, tj. o oszacowanie DALY dla „Innych zaburzeń neurologicznych”.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) hATTR klasyfikowana jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Inne zaburzenia neurologiczne, ang. *Other neurological disorders* (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8 -G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79.7). Kategoria nie jest jednak specyficzna dla ocenianego wskazania.

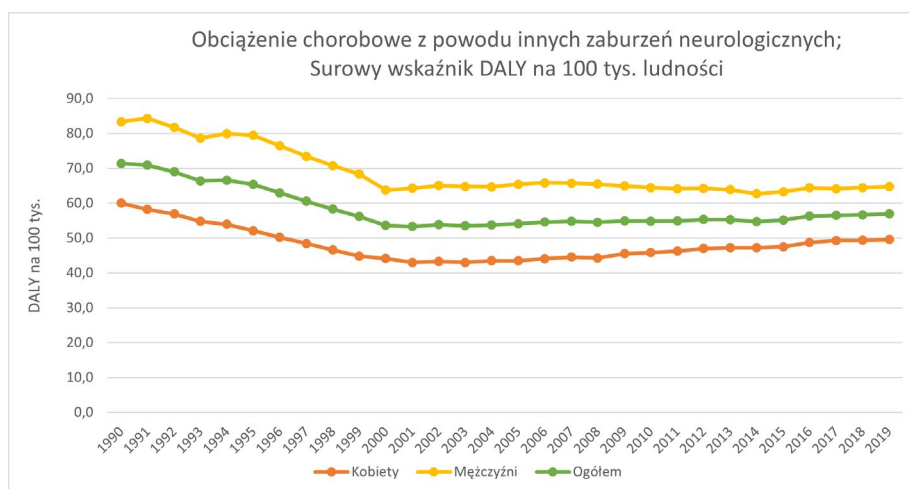
W Polsce w 2019 roku nie odnotowano nowych przypadków osób z „Innymi zaburzeniami neurologicznymi” (zapadalność wg. danych GBD wskazuje 0/100 tys. u obu płci), chorobowość związana z tą kategorią schorzenia wynosiła odpowiednio 0,6/100 tys. u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

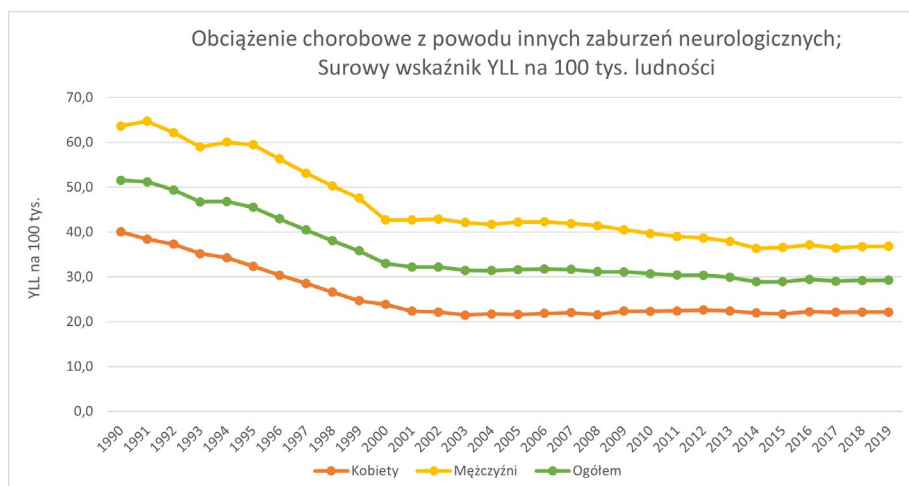
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years.**), współczynnik na 100 tys.: Ogółem: 56,9 (45,2 - 70,6); Kobiety: 49,6 (38,6 - 62,5); Mężczyźni: 64,7 (51,1 - 80,9).
- W tym, utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), współczynnik na 100 tys.: Ogółem: 29,2 (24,9 - 34,2); Kobiety: 22,1 (17,8 - 27,4); Mężczyźni: 36,8 (30,0 - 45,2).

Wykresy trendu dla DALY i YLL znajdują się poniżej.

Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019



**Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019**



**Tabela 2. Wagi niesprawności.**

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95%CI)
Upośledzenie motoryczne	Łagodne	Chory ma pewne trudności w poruszaniu się, ale jest w stanie chodzić bez pomocy.	0.01 (0.005-0.019)
Upośledzenie motoryczne	Umiarkowane	Chory ma pewne trudności z poruszaniem się oraz trudności z podnoszeniem i trzymaniem przedmiotów, ubieraniem się i siedzeniem w pozycji pionowej, ale jest w stanie chodzić bez pomocy.	0.061 (0.04-0.089)
Upośledzenie motoryczne	Poważne	Chory nie jest w stanie poruszać się bez pomocy, nie jest w stanie podnosić lub trzymać przedmiotów, ubierać się lub siedzieć w pozycji pionowej.	0.402 (0.268-0.545)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [data dostępu: 08.02.2023]

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z innymi zaburzeniami neurologicznymi w Polsce.**

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	4 388,8	6 847,1	11 235,8
DALY	9 829,8	12 047,2	21 877,0

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 08.02.2023]

### 3.1.2. Oszacowanie YLL i DALY na podstawie danych z badań klinicznych

Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie utraconych lat życia w populacji zgodnej z wnioskowaną. Posłużono się tablicami trwania życia w populacji polskiej (GUS 2023) oraz danymi badań klinicznych raportującymi przeżycie pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (Antonopoulos 2022). Oszacowanie komponenty YLD dla DALY oparto o wagi niesprawności przedstawione w Tabeli 2. Przyjęto założenie konserwatywne, tj. użycie wagi dla najcięższego stanu zdrowia.

Dane badań klinicznych ekstrapolowano w dożywotnim horyzoncie (tj. 33 lat, średni wiek wystąpienia objawów choroby wynosi 67,1 lat; Antonopoulos 2022). Wybór krzywej modelowania przeprowadzono na podstawie kryteriów AIC i BIC oraz wizualnej inspekcji przebiegu krzywych. Ostatecznie modelowanie i oszacowania przeprowadzono stosując krzywą wykładniczą.

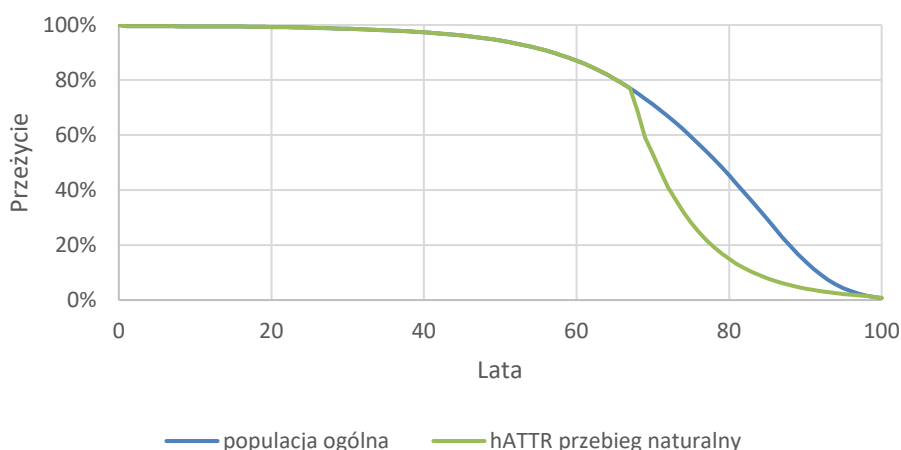
Nie odnaleziono danych przeżycia całkowitego w populacji leczonej.

hATTR wiąże się średnio z utratą ok. 5,9 lat życia/pacjenta (patrz również wykres i tabela poniżej).

**Tabela 4. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z hATTR (GUS 2023, Antonopoulos 2022, Tabela 2)**

Parametr	YLL	YLL / 100 tys	DALY	DALY/ 100 tys
Wartość	47,2	0,1	144,8	0,4

Rysunek 3. Analiza YLL w populacji pacjentów z hATTR (GUS 2023, Antonopoulos 2022)



### 3.1.3. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### Definicja

Kod ICD-10: E85.1– Amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna.

**Amyloidoza** (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Etiologia i patogenesa nie są w pełni poznane. Może występować jako amyloidoza dziedziczna oraz w postaci dzikiej (Podręcznik Interna 2022).

Tabela 5. Wybrane typy amyloidozy z uwzględnieniem białka amyloidogennego i jego prekursora (Brodowska-Kania 2017).

Białko włóknkowe	Białko prekursorowe	Charakterystyka
AI	immunoglobulina łańcuchów lekkich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstszy rodzaj amyloidozy</li> <li>• białko amyloidogenne zajmuje praktycznie wszystkie narządy, z wyjątkiem OUN</li> <li>• występuje w postaci dziedzicznej lub nabytej</li> <li>• w diagnostyce ważne jest stwierdzenie obecnych łańcuchów lekkich i zaburzonego ich stosunku w surowicy</li> </ul>
AA	amyloid A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• drugi pod względem częstości występowania typ amyloidozy</li> <li>• zajmuje wszystkie narządy, z wyjątkiem OUN</li> <li>• zwiększone stężenie w surowicy białka SAA oraz <math>\beta</math>2-mikroglobuliny</li> </ul>
ATTR	transtyretyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zajmuje głównie serce (zwłaszcza u mężczyzn), więzadła i pochewki ścięgna, obwodowy i autonomiczny układ nerwowy, serce, narząd wzroku, układ sercowo-naczyniowy</li> <li>• zdecydowanie pogarsza rokowanie</li> <li>• podstawą rozpoznania jest barwienie immunohistochemiczne odpowiednich tkanek w celu wykrycia złogów transtyretyny</li> <li>• zwiększone stężenie transtyretyny w surowicy nie ma znaczenia diagnostycznego</li> </ul>
AApoA1 AApoAII AApoAIV	apolipoproteina A I, A II, A IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• występuje zdecydowanie rzadziej; charakterystyczne jest izolowane zajęcie nerek, złogi amyloidu można znaleźć jednak w sercu, wątrobie, nerkach, OUN, jądrach, krtani, skórze</li> <li>• brak charakterystycznego markera osocznego, który wskazywałby na ten typ amyloidozy</li> <li>• brak możliwości diagnostycznych poza zaawansowanymi barwieniami immunohistochemicznymi</li> </ul>
ALECT2	czynnik chemotaktyczny dla leukocytów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyczne jest izolowane zajęcie nerek</li> <li>• jedyną opcją diagnostyczną są barwienia immunohistochemiczne biopsji nerek na obecność czynnika chemotaktycznego dla leukocytów</li> </ul>
AF b	fibrinogen alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyczne jest izolowane zajęcie nerek oraz dziedziczna postać amyloidozy</li> </ul>

**Skróty:** OUN, ośrodkowy układ nerwowy; SAA, osoczone białko amyloidu A.

**Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa** (ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR) (wcześniej znana jako rodzinna polineuropatia amyloidoza) to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana mutacjami

w genie kodującym transtyretynę (TTR). Stan ten, występujący w wieku dorosłym, jest dziedziczony autosomalnie dominująco i ze zmienną penetracją charakteryzuje się zewnątrzkomórkowym odkładaniem się włókien amyloidowych w różnych narządach. Oprócz nerwów obwodowych zajęte może być również serce, nerki i ciało szkliste oka, prowadząc do zagrażającej życiu, wieloukładowej choroby o dużej zmienności obrazu klinicznego i przebiegu oraz śmierci (Luigetti 2020).

W warunkach fizjologicznych TTR jest produkowana w wątrobie i odpowiada za transport witaminy A i hormonów tarczycy we krwi. TTR jest również białkiem składowym amyloidów.

hATTR jest bardzo trudna do zdiagnozowania. Na początkowym etapie nie ma żadnych specyficznych objawów. Na skutek polineuropatii, czyli uszkodzenia nerwów obwodowych, dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Uszkodzeniu ulegają również nerwy czuciowe, co prowadzi do osłabienia czucia, ale też występowania dokuczliwych drętwień i bólu. Uszkodzeniu ulegają również tzw. włókna autonomiczne, które zarządzają pracą narządów wewnętrznych prowadząc do zasłabnięć, uporczywych biegunek lub zaparć, utraty kontroli nad oddawaniem moczu i stolca, zaburzeniami potencji.

Przebieg choroby występuje w trzech stadiach:

- Stadium 0 – bezobjawowe
- Stadium 1 – pacjent chodzi samodzielnie, ale może być to ograniczone; pojawia się łagodna neuropatia czuciowa, ruchowa i autonomiczna kończyn dolnych;
- Stadium 2 – pojawia się osłabienie i dalszy zanim mięśni, umiarkowany postęp upośledzenia kończyn i tułowia, chory wymaga pomocy przy poruszaniu się;
- Stadium 3 – pacjent niechodzący z powodu polineuropatii – porusza się na wózku inwalidzkim lub leży w łóżku (AWA NUEVO 2018)

## Epidemiologia

Po raz pierwszy choroba została opisana w Portugalii. Występuje również w Szwecji i Japonii, następnie zostały zidentyfikowane mniejsze ogniska choroby, na Cyprze i Majorce. Początkowo w Europie choroba była wykrywana sporadycznie. Obecnie, dzięki zwiększonej świadomości choroby wśród lekarzy oraz powszechnej dostępności badań genetycznych, może wystąpić wzrost wykrywalności hATTR.

hATTR jest uważana za endemiczną w niektórych krajach, z szacunkową chorobowością na świecie wynoszącą 10 186 osób (zakres: 5 526–38 468). Zachorowania odnotowano w ponad 30 krajach. W krajach o wysokim rozpowszechnieniu, takich jak Portugalia, częstość występowania może wahać się od 1 na 1 000 do 1 na 10 000 osób (CJNS 2022).

Częstość występowania (chorobowość) hATTR z polineuropatią na świecie wynosi około 10 000 pacjentów. W Europie zapadalność szacuje się 0,3 nowych przypadków rocznie na 1 milion mieszkańców, przy czym większość przypadków występuje w Portugalii, Francji, Włoszech i Wielkiej Brytanii (EPAR Amvuttra).

Według przeglądu systematycznego (Antonopoulos 2022) mediana wieku pacjentów w momencie diagnozy hATTR wynosi 67,1 lat. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego HELIOS-A wskazuje na medianę wieku 60 lat (zarówno w grupie stosującej wutrisyran jak i patisyran) oraz w badaniu APOLLO (stanowiącym zewnętrzną grupę placebo) 63 lata (HELIOS-A 2022).

## Rokowanie

Jak wskazano w opracowaniu NICE dotyczącym oceny produktu leczniczego Tegsedi (inotersen) skutki i powikłania hATTR mogą prowadzić do śmierci w ciągu 3 do 15 lat od wystąpienia objawów (NICE 2022 Inotersen).

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) (Adams 2022).

### 3.1.4. Kryteria populacji docelowej

Do badania rejestracyjnego (HELIOS-A) włączono osoby dorosłe w wieku od 18 do 85 lat z udokumentowaną diagnozą mutacji TTR (transthyretin) i potwierdzonym rozpoznaniem objawowej hATTR z wynikiem skali oceny objawów neuropatii (ang. Neuropathy Impairment Score, NIS) od 5 do 130 (włącznie), Polyneuropathy Disability (PND) z wynikiem  $\leq 3b$  i Skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Status, KPS) z wynikiem  $\geq 60\%$ . Analogiczne kryteria włączenia zostały zastosowane w badaniu APOLLO. Pacjenci z zaawansowaną neuropatią (tj. III stopnia) nie byli włączani do badania.

Kryteria wykluczenia w badaniu HELIOS-A obejmowały: (1) stosowanie wcześniej terapii wyciszającej gen (w przypadku wcześniejszego stosowania stabilizatorów TTR pacjenci byli włączani wyłącznie, gdy zakończyli okres przerwy – 14 dni dla tafamidisu; 3 dni dla diflunisalu), (2) wcześniejszy przeszczep wątroby lub prawdopodobny przeszczep wątroby w trakcie najbliższych 18-miesięcy, (3) niewydolność serca klasy NYHA > II.

### 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu hATTR przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Przeszukano również następujące źródła:

- Cambridge University Press & Assessment (<https://www.cambridge.org>) (data dostępu: 06.02.2023r.);
- American Heart Association (AHA; data dostępu: 06.02.2023r.);
- Japan Circulation Society (JCS; data dostępu: 06.02.2023r.);
- American College of Cardiology (ACC; data dostępu: 06.02.2023r.).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.02.2023 r., stosując słowa kluczowe: "amyloidosis guidelines", "amyloidosis treatment", "amyloidosis treatment standard". Z powodu niedawnej rejestracji, nie znaleziono wytycznych klinicznych, w których znalazłoby się odniesienie do ocenianej technologii (wutrisyran). W odnalezionych wytycznych zalecane są alternatywne terapie celowane: patisyran oraz inotersen. Wutrisyran wymieniany jest jedynie w kontekście trwających badań klinicznych.

Odnaleziono jeden dokument wytycznych dotyczących komparatora badanego leku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
<b>Canadian Journal of Neurological Sciences</b>  CJNS 2022 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inotersen i patisyran są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru, w celu zatrzymania progresji neuropatii i poprawy objawów polineuropatii we wczesnym i późnym stadium hATTR z polineruopatią.</li> <li>• Przeszczep wątroby nie powinien być stosowany jako terapia nadrzędna, biorąc pod uwagę powikłania okołoperacyjne i konieczność stosowania dożywotniej immunosupresji.</li> <li>• U pacjentów z hATTR z polineruopatią zaleca się konwencjonalne postępowanie w zespole cieśni nadgarstka z operacją wczesnego uwolnienia.</li> </ul>

#### PODSUMOWANIE:

W wyżej wymienionych wytycznych wutrisyran nie jest leczeniem pierwszego wyboru w badanym problemie zdrowotnym. Nieuwzględnienie wutrisyranu może wynikać z jego niedawnej rejestracji. W wytycznych wspomniano, trwające wówczas badanie HELIOS-A, co oznacza, że w czasie opublikowania wytycznych wyniki badania nie były jeszcze znane.

Wytyczne wskazują inotersen oraz patisyran jako opcje leczenia. Opcjonalną metodą leczenia jest przeszczep wątroby, natomiast nie jest on zalecany jako główny sposób leczenia.

### 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Amvuttra (wutrisyran) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wcześniejsze oceny Agencji dotyczą innych terapii stosowanych u pacjentów hATTR.

W 2018 roku Agencja oceniała zasadność objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)” (raport nr OT.4331.33.2018, zlecenie nr 172/2018 w BIP Agencji). Lek otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 110/2018 z dnia 5 listopada 2018 r.) i pozytywną warunkową Rekomendację Prezesa Agencji (nr 108/2018 z dnia 9 listopada 2018 r.). Warunek dotyczył pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Produkt leczniczy nie trafił na listę refundacyjną.

W 2021 roku Agencja oceniała zasadność objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10: E85)” (raport nr OT.4231.49.2021, zlecenie nr 146/2021 w BIP Agencji). Lek otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 143/2021 z dnia 20

grudnia 2021 r.) i negatywną Rekomendację Prezesa Agencji (nr 141/2021 z dnia 23 grudnia 2021 r.). Negatywne stanowiska wynikały głównie z uwagi na fakt, iż objęcie refundacją leku Vyndaqel (tafamidis) spowodowałoby znaczny wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Pod uwagę wzięto wówczas także rekomendacje refundacyjne, które były rozbieżne. W rekomendacjach negatywnych wskazywano na brak efektywności kosztowej. Z kolei warunkiem zawartym w rekomendacji pozytywnej CADTH była redukcja ceny.

W 2021 roku Agencja oceniła zasadność objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tegsedi (inotersen) we wskazaniu: leczenie polineuropatii w stadium 1 lub stadium 2 u dorosłych z rodzinną amyloidozą transtyretynową (ICD-10: E85.1). Lek otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku). Brak uzasadnienia negatywnej opinii dla leków nie włączonych do wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. W 2021 roku Agencja oceniła zasadność objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Onpattro (patisyran) we wskazaniu: leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. (ICD-10: E85.1). Lek otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku). Brak uzasadnienia negatywnej opinii dla leków nie włączonych do wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.

#### PODSUMOWANIE:

Przedmiotowa technologia nie była dotychczas oceniana przez Agencję. Dotychczasowa ocena dotyczyła tafamidisu w innej populacji docelowej, tj. chorych z kardiomiopatią w przebiegu hATTR, i była opiniowana negatywnie. W leczeniu wskazania zgodnego z wutrisyranem ocenie poddane zostały patisyran i inotersen, które również otrzymały negatywną opinię w latach ubiegłych.

### 3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR Amvuttra, odnalezionych wytycznych klinicznych, badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego oraz doniesień literaturowych.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

Obecnie dostępne jest dla pacjentów jedynie leczenie objawowe. Żadna spośród aktywnych opcji terapeutycznych nie jest refundowana w Polsce.

Tabela 7. Opcje terapeutyczne stosowane w ocenionym wskazaniu według wytycznych klinicznych

	Opcja terapeutyczna	Rodzaj terapii	Źródło
Niefinansowane w Polsce	Patisyran	Terapia aktywna (stabilizator tetrameru TTR)	Canadian Journal of Neurological Sciences (CJNS 2022); EPAR Amvuttra; HELIOS-A 2022 (grupa interwencyjna); Kristen 2019
	Inotersen (I i II stadium choroby)	Terapia aktywna (leczenie obniżające poziom TTR)	Canadian Journal of Neurological Sciences (CJNS 2022); EPAR Amvuttra; Kristen 2019
	Tafamidis (w leczeniu I stadium choroby)	Terapia aktywna (stabilizator tetrameru TTR, zapobieganie tworzeniu się włókien amyloidowych)	Canadian Journal of Neurological Sciences (CJNS 2022)
	Diflunisal	Leczenie przeciwzapalne (stabilizator tetrameru TTR, nie jest zatwierdzony do stosowania w hATTR)	Canadian Journal of Neurological Sciences (CJNS 2022)
Finansowane w	Doksycyklina (off-label)	Leczenie skierowane przeciw amyloidom (zmniejszenie odkładania amyloidów)	Canadian Journal of Neurological Sciences (CJNS 2022)
	TUDCA (kwas taurourodeoksycholowy)		
	Leczenie przeciwbólowe, np.: gabapentyna, pregabalina i duloksetyna. Leczenie poprawiające motorykę, np.: metoklopramid, wapń polikarbofilowy i loperamid. Leczenie objawów kardiologicznych, np.: diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny)	Leczenie objawowe (poprawa jakości życia)	Kristen 2019

Opcja terapeutyczna	Rodzaj terapii	Źródło
Przeszczep wątroby	Leczenie inwazyjne (zapobieganie produkcji zmutowanego TTR)	Canadian Journal of Neurological Sciences (CJNS 2022)

Skróty: hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; TTR, transtyretyna.

### 3.4.2. Przegląd innych opcji terapeutycznych zarejestrowanych w Polsce

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę dwóch opcji terapeutycznych zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu zbieżnym do ocenianej technologii (hATTR z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania). Oba leki były wcześniej oceniane w ramach TLK i nie zostały uwzględnione w wykazie.

Tabela 8. Opcje terapeutyczne zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu zbieżnym do ocenianej technologii.

Parametry	Onpattro (patisyran), 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Tegsedi (inotersen), 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Rejestracja (data)	27/08/2018	06/07/2018
Mechanizm działania	Onpattro zawiera patisyran, <u>dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA)</u> , którego działanie ukierunkowane jest na genetycznie utrwaloną sekwencję w nietranslacyjnym rejonie 3' mRNA TTR wariantowego i niezmutowanego. Patisyran ma postać nanocząsteczek lipidowych dostarczających siRNA do hepatocytów, czyli głównego źródła białka TTR w krążeniu. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) patisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia stężenia białka TTR w surowicy.	Inotersen to 2'-O-2-metoksyetylo (2'-MOE) tiofosforanowy antysensowny <u>oligonukleotyd (ASO)</u> inhibitora wydzielania ludzkiej transtyretyny (TTR). Selektywne wiązanie się inotersenu do matrycowego RNA (mRNA) TTR powoduje rozkład zarówno zmutowanego jak i dzikiego typu (prawidłowego) mRNA TTR. Zapobiega to syntezie białka TTR w wątrobie prowadząc do istotnego zmniejszenia się stężenia zmutowanego i dzikiego typu białka TTR wydzielanego do krążenia przez wątrobę.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>300 mcg na kilogram masy ciała (max. 30 mg), podawana w infuzji dożylniej (iv.)</li> <li>co 3 tygodnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>284 mg inotersenu podawana jako wstrzyknięcie podskórne</li> <li>co 1 tydzień</li> </ul>
Koszt	od 1,4 mln (pacjenci do 66kg) do 2,1 mln zł/rok (pacjenci powyżej 66kg) [koszt samego leku bez kosztów podania]	1,4 mln zł [koszt samego leku bez kosztów podania]
Oceniane (zarejestrowane) wskazanie	Zbieżne z Amvuttra (hATTR z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania)	Zbieżne z Amvuttra (hATTR z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania)
Wcześniejsze stanowiska Agencji	Brak	Brak
Refundacja w UE (na podstawie list/rekomendacji refundacyjnych)	UK, Belgia, Bułgaria, Cypr i Dania (5 krajów)	Dania, Cypr, UK (3 kraje)
Podmiot odpowiedzialny	Alnylam Netherlands B.V. (Holandia) (Ten sam podmiot odpowiedzialny dla wutrisyran)	Akcea Therapeutics Ireland Ltd (Irlandia)

Źródło: ChPL Onpattro, Tegsedi; listy refundacyjne krajów UE.

Przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny literatury ukierunkowany na ocenę efektywności i bezpieczeństwa innych aktywnych terapii zarejestrowanych na terenie UE, tj. patisyranu i inotersenu w analizowanej populacji. Przegląd ograniczono do systematycznych przeglądów literatury. Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne literatury w zakresie terapii stosowanych w leczeniu hATTR (Dohrn 2021, Antonopoulos 2022, Gutiérrez 2020). Przegląd Dohrn 2021 oceniono jako najbardziej reprezentatywny pod kątem wskazania, zakresu analizowanych terapii oraz zakresu włączonych badań klinicznych.

Skuteczność patisyranu badano w porównaniu z placebo w RCT (N=225) z 18-sto miesięcznym okresem obserwacji. Patisyran wiązał się z 81% redukcją stężenia TTR (pierwszorzędowy punkt końcowy) i poprawą w skali mNIS+7 (Dohrn 2021).

Skuteczność inotersenu badano w porównaniu z placebo w RCT (N=172) z 66-cio tygodniowym okresem obserwacji (tj. ok. 17 miesięcy). Inotersen wiązał się z istotną poprawą w skali mNIS+7 (pierwszorzędowy punkt końcowy) i 75% redukcją stężenia TTR. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należała trombocytopenia (u 60% pacjentów), której ciężki przebieg u jednego z pacjentów zakończył się zgonem. Pozostałe zdarzenia niepożądane obejmowały nudności i wymioty, gorączkę i kłębuszkowe zapalenie nerek (Dohrn 2021).

#### WNIOSKI:

Potencjalna decyzja o finansowaniu wutrisyranu ze środków publicznych powinna uwzględniać stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów w porównaniu do pozostałych terapii aktywnych, tj. patisyranem i inotersenem oraz brak uwzględnienia patisyranu i inotersenu na wykazie TLK.



### 3.4.3. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Obecnie dostępne jest dla pacjentów jedynie leczenie objawowe lub off-label (doksycyklina) oraz potencjalnie również przeszczep wątroby

Rekomendowane w wytycznych opcje terapeutyczne nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Patisyran i inotersen są zarejestrowane w Polsce we wskazaniu zbieżnym do ocenianej technologii (hATTR z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania).

## 3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (hATTR) z polineuropatią to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego.

Według przeglądu systematycznego (Antonopoulos 2022) mediana wieku w momencie diagnozy pacjentów hATTR wynosi 67,1 lat. Mediana wieku pacjentów w badaniach klinicznych wyniosła odpowiednio, 60 lat (zarówno w grupie stosującej wutrisyran jak i patisyran) w HELIOS-A oraz 63 lata w APOLLO (stanowiącym zewnętrzną grupę placebo). Według oszacowań własnych Agencji hATTR odpowiada w Polsce za około 6 utraconych lat życia (YLL). Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), przy czym u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku) (Adams 2022). Mediana przeżycia 67-latków z populacji ogólnej w Polsce ok. 15 lat (GUS 2022).

Oszacowanie DALY i YLL oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Inne zaburzenia neurologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 56,9/100 tyś. oraz 29,2/100 tyś. ludności.

Zidentyfikowane kanadyjskie wytyczne kliniczne (CJNS 2022) odnoszą się jedynie do trwających badań klinicznych wutrisyranu. Wytyczne te wskazują na zastosowanie inotersenu oraz patisyranu jako leczenia celowanego i wymieniają przeszczep wątroby jako opcję terapeutyczną (przeszczep nie jest zalecany rutynowo).

Potencjalna decyzja o finansowaniu wutrisyranu ze środków publicznych powinna uwzględniać stosunek kosztów stosowania do efektów pozostałych terapii aktywnych, tj. patisyranu i inotersenu.

### 3.6. Horizon scanning

Zgodnie z wynikami przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov w następnych latach zakończą się badania dwóch nowych cząsteczek NTLA-2001 (koniec badania planowany na marzec 2026 r.) oraz eplontersen (koniec badań planowany na grudzień 2022 r. – wrzesień 2023 r.).

**Tabela 9. Badanie realizowane w obszarze ocenianego wskazania (Clinicaltrials.gov) [data dostępu: 08.02.2023].**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/etap	Planowana data zakończenia badania	Droga podania	Inne informacje
-	NTLA-2001	Terapia Intellia	hATTR	sgRNA	1	marzec 2026 r.	dożylnie	NCT04601051
-	Eplontersen	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	hATTR	ASO	3	wrzesień 2023 r.	wstrzyknięcie podskórne	NCT04136184
-	Eplontersen		hATTR	ASO	3	lipiec 2024 r.		NCT05071300
-	Eplontersen / ION-682884		hATTR	ASO	1 i 2	grudzień 2022 r.		NCT03728634
Tegsedi	inotersen	Akcea Therapeutics	hATTR/ASO	2'-MOE	4	marzec 2025 r.	wstrzyknięcie podskórne	NCT04306510
Tegsedi	inotersen		hATTR/ASO	2'-MOE	-	listopad 2030 r.		NCT04270058
Ompattro	patisiran	Anylam Pharmaceuticals	hATTR	siRNA	-	październik 2030 r.	infuzja dożylna	NCT05040373

## 4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1. Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z ChPL Amvuttra (wutrisyran) do leczenia mogą zostać zakwalifikowani dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną dziedziczną amyloidozą transtyretynową (hATTR, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Informacje na temat wielkości populacji na świecie i w Europie identyfikowano na podstawie EPAR Amvuttra, NICE 2022 oraz doniesień literaturowych (zgodnie z informacjami zawartymi w podrozdziale 3.1.3). W celu oszacowania wielkości populacji w Polsce, korzystano z baz danych NFZ oraz GUS.

Liczebność populacji pacjentów z hATTR z polineuropatią na świecie wynosi ok. 10 000 pacjentów. W Europie zapadalność szacuje się 0,3 nowych przypadków rocznie na 1 milion mieszkańców, przy czym większość przypadków występuje w Portugalii, Francji, Włoszech i Wielkiej Brytanii. W Europie, częstość występowania hATTR jest największa w północnej Portugalii i północnej Szwecji (nawet 50 przypadków na 100 000 mieszkańców) (EPAR Amvuttra).

Zgodnie z rekomendacją NICE, w 2019 r. w Wielkiej Brytanii żyło około 150 osób z hATTR (NICE 2022). Liczba ludności w Wielkiej Brytanii w 2019 r. wynosiła około 66,84 mln. W Polsce w tym samym roku liczba ludności wynosiła 38,39 mln, co proporcjonalnie wskazywałoby, na liczbę około 87 pacjentów chorujących na hATTR z polineuropatią w Polsce.

Zgodnie z danymi NFZ w Polsce w latach 2020-2022 hATTR z polineuropatią zdiagnozowano u 8 unikatowych pacjentów (identyfikowanych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym po kodzie ICD-10: E85.1–Amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna). Proporcjonalnie, diagnozowanych było w Polsce 3 pacjentów rocznie.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w dziedzinie neurologii liczba nowych zachorowań na hATTR z polineuropatią w ciągu roku w Polsce jest trudna do oszacowania. Obecna liczba pacjentów z hATTR i polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania została oceniona na ok. 40 osób (ekspert oparł oszacowanie o ekstrapolację danych pochodzących z krajów europejskich oszacowano, że liczba osób cierpiących w Polsce na polineuropatię w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (bez względu na stadium zaawansowania choroby) wynosi średnio 56 (zakres: 12 - 286), a stopień I lub II zaawansowania polineuropatii stwierdza się u ok. 70 – 80% pacjentów; Schmidt 2018, Lipowska 2020, Gawor 2022). Ekspert wskazał, iż w latach 1970 – 2019 Klinika Neurologii w Warszawie zdiagnozowała hATTR u 16 niespokrewnionych ze sobą pacjentów cierpiących na polineuropatię. Dane te są prawdopodobnie zaniżone, ponieważ nie obejmują one pacjentów zdiagnozowanych w innych polskich ośrodkach zajmujących się chorobami nerwowo-mięśniowymi oraz ze względu na fakt ograniczonej dostępności do badań genetycznych w ubiegłych latach. Wśród chorych z amyloidozą serca zdiagnozowanych w Polsce w latach 2017–2019, mutację w genie dla transtyretyny stwierdzono u 10 niespokrewnionych pacjentów. U siedmiu z nich zdiagnozowano polineuropatię. Szacowana liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana uwzględnia fakt, że wykrywalność amyloidozy transtyretynowej u polskich pacjentów z neuropatią jest wciąż niska. Ze względu na większą dostępność badań genetycznych oraz wzrost wiedzy na temat amyloidozy wśród neurologów i kardiologów, spodziewać się należy większej wykrywalności tej choroby w przyszłości.

Szacowana dalsza długość życia wyniosła ok. 6 lat. (75,75 – 69,85 = 5,90; Tabela 4, patrz również rozdział 3.1.2).

**Tabela 10. Podsumowanie założeń oceny wielkości populacji.**

Współczynnik	Polska	UK	Europa	Świat
Chorobowość	87 (przy założeniu proporcjonalności do UK 2019)	150 (NICE 2022)	-	10 000 (EPAR Amvuttra) 10 186 osób (zakres: 5 526–38 468) (CJNS 2022)
Zapadalność (roczna)	3 (NFZ proporcjonalnie) 12 pacjentów (przy założeniu 0,3/1 mln w Europie)	-	0,3 na 1 milion mieszkańców (EPAR Amvuttra)	-

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 8 (3-12)

Liczba nowych osób leczonych rocznie: 8

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (wariant maksymalny): 48 [zapadalność x czas leczenia; 8 x 6 lat] (w związku z długotrwałym przewlekłym leczeniem będzie następowała kumulacja pacjentów)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 8

Szacowana populacja w drugim roku: 16 [8+8]

## **4.2. Podsumowanie szacowania populacji**

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na maksymalnie 48 pacjentów rocznie. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować wutrisyran.

## 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wutrisyranu we wskazaniu hATTR u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania dokonano 2 lutego 2023 roku, strategię przedstawiono w Załączniku 1. Posługiwano się słowami kluczowymi dot. populacji i interwencji. Wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Populacja zgodna z ocenianym wskazaniem: dorośli chorzy z amyloidozą transtyretynową (hATTR, ang. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Oceniana interwencja: Amvuttra (wutrisyran sodium), stosowana w ampułkostrzykawce w dawce 25mg/0,5ml.	Interwencja niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	Brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	Brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności: 1) przeglądy systematyczne literatury 2) badania pierwotne oceniające skuteczność/ efektywność.	
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	Publikacje w innych językach, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> , badania oceniające wyłącznie farmakokinetykę.

### 5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją (RCT), porównujące wutrisyran z patisyranem (HELIOS-A) oraz pośrednio z placebo (zewnętrzną grupą kontrolną z badania APOLLO). Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/ Komparator	Punkty końcowe
HELIOS-A 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Alnylam Pharmaceuticals Inc (podmiot odpowiedzialny)	<u>Rodzaj badania:</u> Międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie kliniczne 3 fazy  <u>Randomizacja:</u> badanie randomizowane (3:1). <u>Zaślepienie:</u> brak  <u>Typ hipotezy:</u> Superiority nad placebo  <u>Okres obserwacji:</u> do 18 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli w wieku 18–85 lat z diagnozą hATTR i neuropatią. <u>Kryteria wykluczenia:</u> (1) wcześniejsza terapia wyciszająca gen; (2) Przerwa w terapii stabilizatorami TTR (14 dni dla tafamidisu; 3 dni dla diflunisalu); (3) Wcześniejszy przeszczep wątroby lub prawdopodobny przeszczep wątroby w trakcie 18-mies. Okresu leczenia; (4) Niewydolność serca NYHA>II. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 122 Grupa A': 42 Grupa B: 77	<u>Interwencja:</u> Grupa A: wutrisyran (25 mg S.C. Q3M) Grupa A': patisyran (0.3 mg/kg IV Q3W) (badanie APOLLO) <u>Komparator:</u> Grupa B: placebo (badanie APOLLO)	<u>Pierwszorzędowy:</u> mNIS+7 (Modified Neuropathy Impairment Score +7) w 9 mies.: zmiana w nasileniu neuropatii od wartości wyjściowej mierzonej zmodyfikowanym wskaźnikiem upośledzenia neuropatii +7 w porównaniu z grupą placebo (z badania APOLLO). <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> (por. zewnętrzną grupą placebo): • mNIS+7 w 18 mies.; • Norfolk QOL-DN w 9 i 18 mies.: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w QOL; • 10-MWT w 9 i 18 mies.: tempo chodu (10-metrowy test chodu); • mBMI (zmodyfikowany wskaźnik masy ciała) w 9 i 18 mies.: stan odżywienia; • R-ODS w 9 i 18 mies.: nasilenie niepełnosprawności.

**Skróty:** hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; TTR, transtyretyna; NYHA, Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; Q3M, raz na 3 miesiące (ang. once every 3 months); Q3W, raz na 3 tygodnie (ang. once every 3 weeks); S.C., wstrzyknięcie

podskórne (ang. subcutaneous); IV, podskórnie (ang. intravenous); Norfolk QOL-DN, The Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; 10-MWT, 10-meter Walk Test; R-ODS, Raschbuilt Overall Disability Scale. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.

Zidentyfikowano jedno trwające badanie kliniczne dotyczące wutrisyranu, tj. kontynuację badania HELIOS-A (otwarte badanie fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wutrisyranu u pacjentów z hATTR z polineuropatią). Status badania: Aktywny, nierekrutujący, ma wyniki. Planowana data zakończenia badania – październik 2026 r. (NCT03759379).

#### PODSUMOWANIE:

Do analizy klinicznej włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące wutrisyran (HELIOS-A) pośrednio z placebo (APOLLO). Zaraportowano wyniki do 18 miesiąca obserwacji. Badanie jest kontynuowane a szacowana data zakończenia to październik 2026 r.

### 5.3. Ocena jakości badań

#### 5.3.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości jedynego badania uwzględnionego w przeglądzie (Adams 2022).

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Wysokie
Ogólne ryzyko błędu	<b>Wysokie</b>

**Tabela 14. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Parametr (waga)	D1	D2	D3	D4	D5	Ocena końcowa
wutrisyran	placebo	primary mNIS+7	1,0	!	+	+	-	-	-

**Skróty:** D1 - Randomisation process; D2 - Deviations from the intended interventions; D3 - Missing outcome data; D4 - Measurement of the outcome; D5 - Selection of the reported results. Kolor zielony – niskie; Kolor żółty – pewne zastrzeżenia; Kolor czerwony – wysokie.

#### WNIOSKI:

Na niepewność wyników badań wskazuje wysokie ryzyko błędu systematycznego w jedynym dostępnym badaniu klinicznym (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool 2.0).

Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen to: (1) różnice w charakterystyce pacjentów między ramionami badania, które mogą sugerować problem z procesem randomizacji, (2) brak zaślepienia, (3) wprowadzenie modyfikacji do skali mNIS+7 (ocena pierwszorzędnego punktu końcowego), która potencjalnie mogła wpłynąć na wykazanie wyników na korzyść interwencji.

#### 5.3.2. Opis komparatora

Ocenę skuteczności ocenianej technologii przeprowadzono z zastosowaniem naiwnego porównania w oparciu o porównanie grupy wutrisyranu w badaniu HELIOS-A z komparatorem stanowiącym zewnętrzną grupą otrzymującą placebo (w badaniu APOLLO), w skład której wchodziła podobna populacja pacjentów.

Zastosowano hipotezę typu non-inferiority dla porównania wutrisyran vs. patisyran dla zmniejszenia stężenia TTR w surowicy.

#### WNIOSKI:

Porównanie z placebo jest odpowiednie w warunkach polskich (brak dostępu do aktywnego leczenia finansowanego ze środków publicznych). Porównanie z patisyranem jest drugorzędne – patisyran nie jest refundowany w Polsce.

### 5.3.3. Opis punktów końcowych

Charakterystyka punktów końcowych w ocenie skuteczności przedmiotowej technologii została przedstawiona w Tabeli 15 opracowanej na podstawie badania HELIOS-A 2022. We włączonym badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych.

**Tabela 15. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu HELIOS-A 2022**

Kategoria	Punkt końcowy		Charakterystyka	Interpretacja wyników	MCID
	Nazwa	Obserwacja			
Surogat	mNIS+7 (Modified Neuropathy Impairment Score +7)	9 mies.	Zmiana stopnia upośledzenia neurologicznego w stosunku do wartości wyjściowej mierzonej za pomocą zmodyfikowanej skali NIS + 7 (mNIS + 7). Skala mNIS+7 została zaprojektowana do oceny upośledzenia neurologicznego (polineuropatii) u pacjentów z hATTR i jest miernikiem neuropatii ruchowej, czuciowej, autonomicznej. Skala obejmuje ocenę wytrzymałości ruchowej i odruchów, ilościową ocenę czucia, ocenę przewodnictwa nerwowego, ciśnienie tętnicze zależne od pozycji ciała. Oryginalna skala w zakresie od 0 do 304 punktów; w badaniu $\Delta$ między początkiem a końcem okresu obserwacji.	Wyższy wynik wskazuje na nasilające się upośledzenie	Nieznany
		18 mies.			
Jakość życia	Norfolk QOL-DN (The Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QOL-DN))	9 mies.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie jakości życia (całkowity wynik w kwestionariuszu Norfolk QoL-DN). Kwestionariusz Norfolk QoL-DN zawiera domeny związane z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawy polineuropatii i codzienne czynności życiowe. Ocena przez pacjenta. Oryginalna skala w zakresie od -4 do 136 punktów; w badaniu $\Delta$ między początkiem a końcem okresu obserwacji.	Wzrastający wynik wskazuje na pogorszenie jakości życia	Nieznany
		18 mies.			
Surogat	10-MWT (10-meter Walk Test)	9 mies.	Prędkość chodu w metrach na sekundę oceniana na podstawie testu szybkości chodu (testu 10-metrowego marszu). W badaniu $\Delta$ między początkiem a końcem okresu obserwacji.	Wyższy wynik wskazuje na większą sprawność	0,050 m/s (osoby starsze z niepełnosprawnością ruchową lub po podostrym udarze mózgu)
		18 mies.			
Surogat	mBMI (modified Body Mass Index)	9 mies.	Stan odżywienia uwzględniający hipalbuminemię, oceniany zmodyfikowanym wskaźnikiem masy ciała (mBMI = BMI $\times$ albumina). W badaniu $\Delta$ między początkiem a końcem okresu obserwacji.	Wyższy wynik wskazuje na nasilenie zaburzenia	Nieznany
		18 mies.			
Surogat	R-ODS (Rasch built Overall Disability Scale)	9 mies.	Zdolność do wykonywania codziennych czynności życiowych oraz do udziału w życiu społecznym na podstawie Skali Ogólnej Niepełnosprawności. Ocena przez pacjenta. Oryginalna skala w zakresie od 0 do 48 punktów; w badaniu $\Delta$ między początkiem a końcem okresu obserwacji.	Wyższy wynik wskazuje na mniejszy stopień niepełnosprawności	Nieznany
		18 mies.			

**Skróty:** hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; MCID, minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference)

Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549749/> [data dostępu: 08.02.2023]

### 5.3.4. Ocena innych elementów jakości badania

Włączone badania i ich wyniki oceniano w zakresie wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej.

Do analizy włączono tylko jedno badanie randomizowane (klasyfikacja IIA zgodnie z wytycznymi HTA Agencji) o wysokim ryzyku błędu systematycznego. Niepewność wnioskowania wynika głównie z braku oceny skuteczności wutrisyranu w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym braku wpływu na przeżycie pacjentów. Z uwagi na niską świadomość choroby w Polsce nie jest pewne w jakim stopniu wyniki stwierdzone w badaniu można uogólniać na polską populację.

### 5.3.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Główne ograniczenia wynikające z metodyki badania obejmują:

- większość ocenianych w badaniu punktów końcowych to surogaty, w tym brak wyników dla przeżycia całkowitego;
- brak bezpośredniego porównania z placebo (zastosowano porównanie pośrednie z wynikami grupy placebo z badania APOLLO);
- krótki okres obserwacji;
- brak zaślepienia.
- brak walidacji skali wykorzystywanej do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego.

### 5.3.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Główne ograniczenie stanowi brak wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych, w szczególności dla przeżycia całkowitego oraz brak walidacji wyników skuteczności.

## 5.4. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do analizy włączono tylko jedno badanie randomizowane (klasyfikacja IIA zgodnie z wytycznymi HTA Agencji), porównujące wutrisyran (HELIOS-A) pośrednio z placebo (APOLLO).

Wybór komparatora był uzasadniony.

Ograniczenia wynikające z danych badania w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to:

- ograniczenia wynikające z metodyki (brak bezpośredniego porównania z placebo, krótki czas obserwacji, brak zaślepienia),
- brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonym badaniu (brak wpływu na przeżycie pacjentów);
- wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego,
- brak walidacji skali wykorzystywanej do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego.



## 6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Do analizy włączono jedno RCT, badanie HELIOS-A, porównujące wutrisyran z patisyranem oraz pośrednio z placebo (Adams 2022).

Skuteczność interwencji oceniano głównie w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych (tj. badanie nie uwzględniło jakichkolwiek istotnych klinicznie punktów końcowych (Tabela 16)). Nie istnieje możliwość wyznaczenia QALYG lub LYG.

Zastosowanie wutrisyranu w porównaniu z placebo wpłynęło na istotnie statystycznie (patrz również Tabela 16):

- poprawę w skali mNIS+7 po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia upośledzenia neurologicznego ( $\Delta$  odpowiednio -2.24 vs. 14.76, MD=-17,00 [95%CI: -21,78; -12,22] oraz -0.46 vs. 28.09, MD=-28,55 [95%CI: -34,00;-23,10]);
- poprawę w skali Norfolk QOL-DN po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. poprawę jakości życia (odpowiednio MD=-16,20 [95%CI: -21,70; -10,80] oraz MD=-21,00 [95%CI: -27,10; -14,90]);
- nieznaczną poprawę w skali 10-MWT po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. poprawę sprawności (odpowiednio MD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19] oraz MD=0,24 [95%CI: 0,15; 0,33],
- poprawę w wyniku mBMI po 9 miesiącu obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia zaburzeń odżywiania (MD=67,80 [95%CI: 43,00; 92,60]);
- pogorszenie w wyniku mBMI po 18 miesiącach obserwacji, tj. zwiększenie nasilenia zaburzeń odżywiania (MD=140,70 [95%CI: 108,40;172,90]);
- poprawę w skali R-ODS po 9 i 18 miesiącu obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia niesprawności (odpowiednio MD=4,30 [95%CI: 2,70;6,00] oraz MD=8,40 [95%CI: 6,50; 10,40].

Zastosowanie wutrisyranu w porównaniu z patisyranem wskazało brak istotnych statystycznie różnic w wynikach.

- uśrednione minimalne procentowe zmniejszenie TTR do końca 18 miesiąca wynosiło 84,7% dla wutrisyranu i 80,6% dla patisyranu.
- procentowe zmniejszenie stężenia TTR w surowicy w grupie otrzymującej wutrisyran było co najmniej równoważne (zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami) do grupy otrzymującej patisyran w ramach badania do 18. miesiąca, z medianą różnicy wynoszącą 5,3% (96% CI 1,2%; 9,3%) (ChPL Amvuttra).

Odniesienia do kategorii istotności wyniku badania pierwotnego oraz kategorii poziomów dowodów naukowych zestawiono w Załącznikach.

**Tabela 16. Wyniki badań włączonych do przeglądu.**

Badanie	Poziom wiarygodności	Kategoria punktu końcowego	Typ punktu końcowego	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	SE	P	Istotność kliniczna
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Pierwszorzędowy	mNIS+7	9 miesiąc	MD*	-17,00	-21,78	-12,22	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	mNIS+7	18 miesiąc	MD*	-28,55	-34,00	-23,10	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Jakość życia	Drugorzędowy	Norfolk QOL-DN	9 miesiąc	MD*	-16,20	-21,70	-10,80	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Jakość życia	Drugorzędowy	Norfolk QOL-DN	18 miesiąc	MD*	-21,00	-27,10	-14,90	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	10-MWT	9 miesiąc	MD*	0,13	0,07	0,19	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	10-MWT	18 miesiąc	MD*	0,24	0,15	0,33	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	mBMI	9 miesiąc	MD*	67,80	43,00	92,60	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	mBMI	18 miesiąc	MD*	140,70	108,40	172,90	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	R-ODS	9 miesiąc	MD*	4,30	2,70	6,00	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
HELIOS-A 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	R-ODS	18 miesiąc	MD*	8,40	6,50	10,40	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji

**Skróty:** \*MD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów LSMD (ang. least squares mean difference); B - Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji). Definicje punktów końcowych zostały wskazane w Tabeli 15.

### 6.1.1. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej – porównanie z tafamidisem

W celu oceny potencjału innowacyjnego wutrisyranu przeprowadzono przeszukanie wolnotekstowe ukierunkowane na ocenę skuteczności wutrisyranu względem tafamidisu, tj. leku wcześniej ocenianego przez Agencję w analizowanym wskazaniu (patrz również rozdział 3.3).

Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji porównujących wutrisyran z tafamidisem. Odnaleziono jednakże przegląd systematyczny literatury ukierunkowany na porównanie skuteczności patisyranu (tj. leku o porównywalnej skuteczności do wutrisyranu) z tafamidisem (Plante 2018).

Porównanie pośrednie prowadzono przy użyciu standardowej metody Buchera przez placebo dla punktów końcowych ocenianych zarówno w badaniu skuteczności patisyranu (APOLLO) jak i tafamidisu (Fx-005).

Patisyran wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność we wszystkich analizowanych punktach końcowych w 18 miesiącu obserwacji (mNIS+7, Norfolk QOL-DN, mBMI). Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

W związku z powyższym można wnioskować, że wutrisyran, który charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do patisyranu (badanie HELIOS-A) powinien wykazywać istotnie wyższą skuteczność względem tafamidisu.

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, tj. ChPL Amvuttra oraz HELIOS-A. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii zaprezentowano poniżej (Tabela 17 i Tabela 18).

Ogółem zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 119 (97,5%) pacjentów w grupie wutrisyranu, w większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (Adams 2022). Zgodnie z ChPL najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych wutrisyranem obejmowały ból kończyny (15%) oraz ból stawów (11%) (ChPL Amvuttra).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obejmowały: ostrą niewydolność serca (n=1), infekcję COVID-19 (n=1) i okluzję tętnicy biodrowej (n=1), z których żadne nie zostało uznane za związane z wutrisyranem. U dwóch pacjentów wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane uznane za związane z wutrisyranem (dyslipidemia i zakażenie dróg moczowych). U czterech (3,3%) pacjentów leczonych wutrisyranem powstały przeciwciała przeciwlekowe (ADA, ang. anti-drug antibodies). Miana ADA były małe i przemijające, bez dowodów świadczących o wpływie na skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa ani profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny wutrisyranu (ChPL Amvuttra; Adams 2022).

Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność wutrisyranu będą nadal badane w trwającym okresie przedłużenia tego badania (Adams 2022).

**Tabela 17. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (ChPL Amvuttra)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność <sup>a</sup>	Często (≥1/100 do <1/10)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często (≥1/10)
	Bóle kończyn	Bardzo często (≥1/10)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>b</sup>	Często (≥1/100 do <1/10)
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie fosfatazy a kalicyznej we krwi	Często (≥1/100 do <1/10)

<sup>a</sup> Obejmuje duszność, duszność wysiłkową oraz napadową duszność nocną.

<sup>b</sup> Zgłaszane objawy obejmowały tworzenie się siniaków, rumień, ból, świąd i ocieplenie skóry. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne, przejściowe i nie prowadziły do przerwania leczenia.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra, zgłoszone podczas 18-miesięcznego leczenia w badaniu HELIOS-A, obejmowały ból kończyny (15%) oraz ból stawów (11%).

**Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (Adams 2022)**

Kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)	Placebo (N=77) n (%)	Wutrisyran (N=122) n (%)
Jakiegokolwiek AEs	75 (97,4%)	119 (97,5%)
Przynajmniej jedno poważne AEs	31 (40,3%)	32 (26,2%)

Kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)	Placebo (N=77) n (%)	Wutrisyran (N=122) n (%)
Przynajmniej jedno ciężkie AEs	28 (c)	19 (15,6%)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do przerwania leczenia	11 (14,3%)	3 (2,5%)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	9 (11,7%)	3 (2,5%)
Zgony	6 (7,8%)	2 (1,6%)
Upadki	22 (28,6%)	22 (18,0%)
Ból w obrębie kończyny	8 (10,4%)	18 (14,8%)
Biegunka	29 (37,7%)	17 (13,9%)
Obrzęk obwodowy	17 (22,1%)	16 (13,1%)
Infekcja układu moczowego	14 (18,2%)	16 (13,1%)
Bóle stawów	0 (0%)	13 (10,7%)
Zawroty głowy	11 (14,3%)	13 (10,7%)

**Skróty:** AEs – zdarzenia niepożądane

\* Bezpieczeństwo w 18-miesięcznym okresie obserwacji.

### WNIOSKI:

- AEs prowadzące do przerwania leczenia obejmowały ostrą niewydolność krążenia, infekcję COVID-19 i okluzję tętnicy biodrowej (każde n=1; 0,8%), z których żadne nie zostało uznane za związane z wutrisyranem.
- Udział zgonów był istotnie wyższy z grupy placebo niż w ramieniu interwencji (7,8% vs. 1,6%) (w ramieniu wutrisyranu żaden ze zgonów nie został uznany za związany z lekiem; w tym jeden zgon spowodowany był COVID-19).
- Najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to upadki (28,6% vs. 18,0%), ból w obrębie kończyny (10,4% vs. 14,8%) i biegunka (37,7% vs. 13,9%).

## 6.3. Możliwości diagnostyczne i skrining pacjentów

Możliwość finansowania wutrisyranu ze środków publicznych powinna uwzględniać możliwości diagnostyczne hATTR, a w szczególności możliwości właściwej selekcji pacjentów z dziedziczną postacią choroby od pacjentów z innymi postaciami amyloidozy.

Największą pewność diagnozy daje sekwencjonowanie DNA u pacjentów objawowych (patrz również Rozdz. 2.2.1.1).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego (Antonopoulos 2022) pacjenci z hATTR charakteryzują się wcześniejszym wystąpieniem objawów (n=3 718; średnia wieku 67,1 lat; 95%CI: 64-70 lat) w porównaniu z dziką postacią ATTR (n= 7 353; średnia wieku 77,1 lat; 95%CI: 75-78 lat). Zatem wskazaniem do pogłębionej diagnostyki w kierunku hATTR mogłoby być wystąpienie objawów amyloidozy przed 70 r.ż. Wykonywane komercyjnie badanie DNA w kierunku hATTR kosztuje ok. 980 zł<sup>1</sup>.

Ekspert kliniczny wskazał na możliwość prowadzenia skrinigu wśród pacjentów z szybko postępującą aksonalną polineuropatią lub atypową przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (CIDP) przy co najmniej jednym z poniższych objawów: dodatni wywiad rodzinny; obustronny zespół cieśni nadgarstka; objawy autonomiczne; zaburzenia chodu; utrata wagi  $\geq 5$  kg o niejasnej przyczynie; przerost mięśnia sercowego lub zaburzenia rytmu; zmętnienie ciała szklistego; zaburzenia funkcji nerek (zgodnie z propozycją konsensusu ekspertów (Adams 2021).

## 6.4. Podsumowanie siły interwencji

Do analizy włączono jedno RCT, HEIOS-A, porównujące wutrisyran z patisyranem oraz pośrednio z placebo. Wyniki oceny skuteczności klinicznej raportowano głównie w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych, których istotność kliniczna nie została zwalidowana w literaturze.

Wutrisyran w porównaniu z placebo wpływał na istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych (poza mBMI po 18 miesiącach), ocenianych w 9 i 18 miesiącu obserwacji. Oceniana technologia wykazuje bezpieczeństwo nie gorsze niż komparator (placebo).

<sup>1</sup> <https://diag.pl/sklep/badania/amyloidoza-transtyretynowa-ttr/> [data dostępu: 27.02.2023].

Wutrisyran w porównaniu z patisyranem wykazał porównywalną skuteczność.

## 7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Z uwagi na brak analizy przeżycia całkowitego pacjentów we włączonych badaniach klinicznych ocenę ekonomiczną interwencji oparto wyłącznie o oszacowania kosztów.

### 7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.1.1. Założenia

Założono, że wutrisyran stosowany będzie zgodnie z ChPL, tj. 25 mg (jedno opakowanie Amvuttra) co trzy miesiące.

#### 7.1.2. Dane wejściowe

Koszty interwencji szacowano na podstawie danych bazy Drugs.com oraz NICE (2022). Koszt dawki w przeliczeniu na polską walutę wyniósł od 0,5 mln zł do 1,1 mln zł.

**Tabela 19. Cena jednego opakowania leku Amvuttra (25mg/0,5ml, ampułkostrzykawka, 0,5ml) na podstawie danych międzynarodowych.**

Cena oryginalna	Cena PLN	Źródło
251 363 USD	1 106 249	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/amvuttra">https://www.drugs.com/price-guide/amvuttra</a>
95 862 GBP	513 007	NICE 2022

Koszty komparatora szacowano jedynie dla przeszczepu wątroby z uwagi na pomijalnie małe koszty pozostałych metod leczenia dostępnych w Polsce, tj. leczenia objawowego w porównaniu z kosztem ocenianej interwencji. Należy jednak mieć na uwadze, że przeszczep wątroby nie jest leczeniem pierwszego wyboru w tej populacji z uwagi na powikłania okołoperacyjne i konieczność stosowania dożywotniej immunosupresji (patrz również Rozdział 3.2). Uwzględniono wyłącznie koszty z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono koszt:

- Przeszczepienia narządu (w tym koszty wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy, koszty diagnostyki i leczenia biorcy, hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu, przeszczepienia wątroby a następnie leczenia pacjenta po wykonaniu przeszczepu).
- Leczenia immunosupresyjnego (takrolimus o standardowym uwalnianiu, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu i cyklosporyna); leki immunosupresyjne zapobiegające odrzutowi przeszczepu podaje się tuż przed zabiegiem i po przeszczepie dożywotnio.

Koszty przeszczepienia wątroby szacowano na podstawie rzeczywistych danych NFZ za rok 2022. Koszty sumaryczne przeszczepu wyniosły 226 329 zł.

**Tabela 20. Koszty przeszczepiania wątroby.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	5.52.01.0001006	3 411
Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	5.52.01.0001155	4 011
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	5.52.01.0001156	2 799
Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	5.52.01.0001398	4 861
Przeszczepienie wątroby	5.54.01.0000003	211 248
	<b>Suma</b>	<b>226 329</b>

Koszty leczenia immunosupresyjnego oszacowano na podstawie ceny limitowej takrolimusu (droższy lek; Obwieszczenie MZ z grudnia 2022) i dawkowania podtrzymującego (5mg/dzień) zgodnie ze średnią dawką dobową na podstawie DDD według WHO (ang. World Health Organization; Światowa Organizacja Zdrowia). Roczne koszty leczenia immunosupresyjnego wyniosły 6 863 zł.

**Tabela 21. Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepie wątroby.**

Substancja czynna	Cena limitowa za 1 mg	Dawka dzienna	Koszt roczny/pacjenta
takrolimus	3,758	5 mg	6 863

### 7.1.3. Wyniki

Szacowane roczne koszty terapii wyniosły ok. 2 mln zł.

**Tabela 22. Koszt terapii skojarzonej w oparciu o ceny rynkowe leków na dzień 02.02.2023 r.**

Substancja	Preparat	Dawka	Koszt terapii/cykl	Roczny koszt terapii	Koszt terapii w horyzoncie badania
Interwencja					
Wutrisyran	Amvuttra	25 mg/3 mies	513 007	2 052 020	3 078 030
Witamina A	Bez ograniczeń	2500-3000IU/dzień	3	10	15
Komparator					
BSC (dane NFZ)	-	-	-	1 664	2 496
Przeszczepienie wątroby i leczenie immunosupresyjne	Takrolimus	5 mg/dzień	1 715	233 192 (226 329 + 6 863)	236 624 (226 329 + 10 295)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: <https://www.drugs.com/price-guide/amvuttra> [data dostępu: 02.02.2023]

Kurs walut na dzień 09.01.2023 r.: 1 USD = 4,401 PLN; 1 EUR = 4,697 PLN

## 7.2. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Nie odnaleziono opublikowanych analiz HTA.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej wutrisyranu we wskazaniu hATTR z polineuropatią, posługiwano się przeglądem literatury przygotowanym na potrzeby analizy klinicznej (Załącznik). Przeszukania źródeł informacji dokonano 2 lutego 2023 roku.

Nie odnaleziono jakichkolwiek analiz ekonomicznych dla wutrisyranu.

### WNIOSKI:

W związku z niedawną rejestracją wutrisyranu nie są jeszcze dostępne analizy HTA i analizy ekonomiczne.

## 7.3. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania wutrisyranu we wskazaniu hATTR z polineuropatią przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.02.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: Amvuttra i vutirisiran. Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną, która była pozytywna. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja, rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania NICE 2023</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. u pacjentów z hATTR z polineuropatią w stopniu I lub II.	Rekomendacja pozytywna	Wutrisyran jest rekomendowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. W przypadku gdy wutrisyran stanowi jedna z opcji terapeutycznych powinno się stosować terapię najtańszą* przy uwzględnieniu kosztów podania, dawkowania, ceny leku oraz istniejących instrumentów dzielenia ryzyka.

**Skróty:** hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa

\* W Wielkiej Brytanii dostępne są również inne terapie celowane, m.in. patisyran i inotersen. Decyzja refundacyjna wynika głównie z możliwości zmniejszenia całkowitych kosztów terapii przy zastosowaniu wutrisyran, szczególnie u pacjentów z wysoką masą ciała (wutrisyran ma stałą dawkę w odróżnieniu od patisyranu, który dawkuje jest na kg m.c.)

**Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla pozostałych leków celowanych**

Organizacja, rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>Patisyran</b>			
<b>National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania NICE 2023</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. u pacjentów z hATTR z polineuropatią w stopniu I lub II.	Rekomendacja pozytywna	<b>Patisyran</b> jest rekomendowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. hATTR jest chorobą rzadką. Patisyran istotnie poprawia jakość życia pacjentów, pozwala na ich powrót do pracy, kontynuowanie codziennych aktywności, oraz bardziej aktywne uczestniczenie w życiu rodzinnym i społecznym, zachowanie niezależności oraz godności. Wyniki badań klinicznych wskazują, że patisyran może przynosić długoterminowe korzyści poprzez zatrzymanie postępu choroby i potencjalnie przez cofnięcie zaawansowania choroby. Niektóre z założeń analizy ekonomicznej charakteryzowały się niepewnością, m.in. użyteczności stanu pacjenta, przeżycia całkowitego. Oszacowanie ICUR było wyższe niż zakres zazwyczaj akceptowany przez NICE dla technologii wysokospecjalistycznych. Pomimo niepewności oszacowań, terapia patisyranem najprawdopodobniej wiąże się z korzyściami klinicznymi w analizowanej populacji. Szacowany ICUR vs. BSC wyniósł: 125 256 GBP/QALY (tj. 658 663 PLN/QALY).
<b>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Kanada CADTH 2019</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. u pacjentów z hATTR z polineuropatią w stopniu I lub II.	Rekomendacja pozytywna	<b>Patisyran jest rekomendowany zgodnie z poniższymi kryteriami:</b> 1. Diagnoza hATTR potwierdzona genetycznie. 2. Pacjenci spełniający wszystkie poniższe kryteria: 2.1 Objawy neuropatii wczesnego stopnia, zdefiniowanej jako: polineuropatia w stopniu I do ≤ IIB, lub rodzinna polineuropatia amyloidowa w stopniu I lub II. 2.2 Brak objawów niewydolności serca (NYHA III lub IV). 2.3 Nie otrzymali przeszczepu wątroby. 3. Patisyran nie powinien być stosowany w połączeniu z innymi terapiami celowanymi. Szacowany ICUR wyniósł vs. BSC: 4 818 778 CAD/QALY (tj. 15 483 822 PLN/QALY).
<b>Inotersen</b>			
<b>National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania NICE 2018</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. u pacjentów z hATTR z polineuropatią w stopniu I lub II.	Rekomendacja pozytywna	<b>Inotersen jest rekomendowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jako opcja terapeutyczna.</b> hATTR jest chorobą rzadką, która istotnie wpływa na jakość życia pacjentów, ich rodzin oraz opiekunów. Wyniki badań klinicznych wskazują, że inotersen istotnie spowalnia progresję choroby. Długoterminowe wyniki terapii są nieznane. Niektóre z założeń analizy ekonomicznej charakteryzowały się niepewnością, m.in. użyteczności stanu pacjenta, koszty terapii. Pomimo niepewności oszacowań, terapia inotersenem najprawdopodobniej wiąże się z korzyściami klinicznymi w analizowanej populacji. Szacowany ICUR vs BSC wyniósł: 150 636 GBP/QALY (tj. 791 766 PLN/QALY)



Organizacja, rok kraj/region/zasięg	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Kanada CADTH 2019</b>	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. u pacjentów z hATTR z polineuropatią w stopniu I lub II.	Rekomendacja pozytywna	<b>Inotersen jest rekomendowany zgodnie z poniższymi kryteriami:</b> 1. Diagnoza hATTR potwierdzona genetycznie. 2. Pacjenci spełniający wszystkie poniższe kryteria: 2.1 Objawy neuropatii wczesnego stopnia, zdefiniowanej jako: polineuropatia w stopniu I do ≤ IIIB, lub rodzinna polineuropatia amyloidowa w stopniu I lub II. 2.2 Brak objawów niewydolności serca (NYHA III lub IV). 2.3 Nie otrzymali przeszczepu wątroby. 3. Inotersen nie powinien być stosowany w połączeniu z innymi terapiami celowanymi. Szacowany ICUR vs BSC wyniósł: 1 323 377 CAD/QALY (tj. 4 252 248 PLN/QALY).

**Skróty:** hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa

#### WNIOSKI:

Brytyjska pozytywna rekomendacja dla wutrisyranu oparta jest głównie o porównanie kosztów terapii alternatywnych z związku z dostępnością innych terapii celowanych (patisyran i inotersen). W rekomendacji NICE (2023) zwraca się głównie uwagę na koszty terapii i konieczność prowadzenia terapii najtańszą z opcji terapeutycznych.

W związku z dostępnością w Wielkiej Brytanii innych terapii celowanych (patisyran i inotersen) pozytywna rekomendacja wutrisyranu oparta jest głównie o porównanie kosztów terapii.

#### 7.4. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Z uwagi na brak analizy przeżycia całkowitego pacjentów we włączonych badaniach klinicznych ocenę ekonomiczną interwencji oparto wyłącznie o oszacowania kosztów. Terapia wutrisyranem może wiązać się z kosztem ok. 2 mln zł rocznie (cena leku na podstawie informacji NICE 2022).

W związku z niedawną rejestracją wutrisyranu nie są jeszcze dostępne analizy HTA i analizy ekonomiczne. Analizy ekonomiczne oceniające patisyran (lek o podobnej skuteczności do wutrisyranu) oszacowały ICUR vs. BSC na poziomie 125 256 GBP/QALY (tj. 658 663 PLN/QALY; NICE 2023) i 4 818 778 CAD/QALY (tj. 15 483 822 PLN/QALY; CADTH 2019).

Wutrisyran otrzymał jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (NICE 2022). Jednakże w związku z dostępnością w Wielkiej Brytanii innych terapii aktywnych (patisyran, inotersen) pozytywna rekomendacja dla wutrisyranu oparta jest głównie o możliwość obniżenia kosztów terapii u niektórych pacjentów (np. z wysoką masą ciała).

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

Dostępność tylko jednego badania klinicznego (RCT) o wysokim ryzyku błędu systematycznego.

Brak oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych oraz brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych.

Krótki horyzont czasowy badania (18 miesięcy).

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

Do badania włączono pacjentów z 57 ośrodków w 22 krajach. Większość (ok. 65%) stanowiły osoby rasy białej/kaukaskiej. Mediana czasu od diagnozy wyniosła 2,22 roku. W związku z niską świadomością choroby w Polsce oraz trudną do określenia charakterystyką pacjentów w Polsce istnieje niepewność wnioskowania w zakresie przenoszalności wyników uzyskanych w badaniu klinicznym.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

Oszacowanie liczebności populacji jest ograniczone dostępnością danych i trudną diagnozą hATTR.

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Główne ograniczenie stanowi niepewność oszacowania kosztów terapii. Cena opakowania wutrisyranu została oszacowana na podstawie publicznie dostępnych danych zawartych w rekomendacji NICE (2022) i nie zawiera mechanizmów dzielenia ryzyka potencjalnie wpływających na istotne obniżenie kosztów terapii.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Modelowanie farmakoekonomiczne nie było możliwe z uwagi na brak wyników dla istotnie klinicznych punktów końcowych.

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania dotyczą:

- Badanie rejestracyjne charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, zawierało porównanie z zewnętrzną grupą placebo i oceniało głównie surogatowe punkty końcowe. Jest niepewne jak wyniki badania przekładają się na istotne klinicznie zmiany dla pacjentów. W szczególności badanie nie oceniało wpływu terapii na przeżycie pacjentów, pomimo potencjalnie stosunkowo krótkiej mediany przeżycia pacjentów od momentu diagnozy (zgodnie z wynikami Antonopoulos (2022), pięcioletnie przeżycie osiągnęło 52,8% pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (95%CI: 45,2-60,4).
- Brak analizy ekonomicznej wynikający z ograniczeń badania klinicznego (patrz powyżej) oraz braku wiarygodnych danych kosztowych.

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1. Populacja docelowa**

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

W badaniu HELIOS-A nie oceniono klinicznie istotnych punktów końcowych. Proponowanymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności lub bezpieczeństwa, które można przyjąć jako wskaźnik oceny efektywności mogą być: przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia (QoL).

Część z ocenianych punktów końcowych (10-MWT, R-ODS) odpowiada DW (patrz 3.1.1., Tabela 2), jednakże brak walidacji wyników w poszczególnych skalach utrudnia jednoznaczna interpretację wyników.

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

Osiągnięcie istotnie statystycznej różnicy pomiędzy wutrisyranem a placebo w przeżyciu całkowitym pacjentów (OS).

## 10. PIŚMIENNICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

- ADAMS 2022** Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; (2022) HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 23:1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985  
Pozyskano z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2022.2091985> [data dostępu: 13.02.2023 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHA 2022** American Heart Association (2022) Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis (HATTR) Clinical Clues and Diagnostic Testing Quick Reference Guide, b.d. Pozyskano z: [https://www.heart.org/-/media/Files/Professional/Quality-Improvement/Get-With-the-Guidelines/Get-With-The-Guidelines-HF/hATTR-Amyloidosis/DS18875\\_QI\\_hATTR\\_Amyloidosis\\_QRG\\_wSponsor\\_08kk\\_AC.pdf](https://www.heart.org/-/media/Files/Professional/Quality-Improvement/Get-With-the-Guidelines/Get-With-The-Guidelines-HF/hATTR-Amyloidosis/DS18875_QI_hATTR_Amyloidosis_QRG_wSponsor_08kk_AC.pdf) [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- Antonopoulos 2022** Antonopoulos A.S., Panagiotopoulos I., Kouroutzoglou A., Koutsis G., Toskas P., Lazaros G., Toutouzas K., Tousoulis D., Tsioufis K., Vlachopoulos C. (2022) Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. ;24(9):1677-1696. doi: 10.1002/ejhf.2589. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35730461/> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- CADTH 2019** Canada's Drug and Health Technology Agency (2020) Common Drug Review: Pharmacoeconomic Review Report: Patisiran (Onpatro). Pozyskano z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0603-tegsedi-pharmacoeconomic-review-report.pdf> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- CADTH 2019 (recomm)** Canada's Drug and Health Technology Agency (2020) Common Drug Review: CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Patisiran (Onpatro). Pozyskano z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0576-Spinraza-Resubmission-Mar-1-19.pdf> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- CADTH 2020** Canada's Drug and Health Technology Agency (2020) Common Drug Review: Pharmacoeconomic Review Report: Inotersen (Tegsedil). Pozyskano z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0603-tegsedi-pharmacoeconomic-review-report.pdf> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- CADTH 2020 (recomm)** Canada's Drug and Health Technology Agency (2020) Common Drug Review: CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Inotersen (Tegsedil). Pozyskano z: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%20C%202021\\_For%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%20C%202021_For%20posting.pdf) [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- CJSN 2022** Alcántara, Monica, Michelle M. Mezei, Steven K. Baker, Ari Breiner, Priya Dhawan, Amanda Fiander, Nowell M. Fine, i in. (2022) Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 49, nr 1 (s: 7–18). Pozyskano z: <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.34>. [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- NICE 2018 (Inotersen)** National Institute for Health and Care Excellence. (2023) Final evaluation document. Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9/documents/final-evaluation-determination-document> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. (2019) Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. (2019) Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. (2023) Final evaluation document. Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID5074]. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10954/documents/html-content-4> [data dostępu: 13.02.2023 r.]

### Pozostałe publikacje

- Adams 2021** Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, i in. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. czerwiec 2021;268(6):2109–22.
- Brodowska-Kania 2017** Brodowska-Kania D., Górski R., Samulak P., i Niemczyk S. (2017) Diagnostyka, klasyfikacja i przebieg kliniczny amyloidozy – aktualny stan literatury. *Lekarz Wojskowy*. Pozyskano z: <https://repozytorium.wim.mil.pl/handle/20.500.12564/366> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- Cristóbal Gutiérrez 2020** Cristóbal Gutiérrez H, Pelayo-Negro AL, Gómez Gómez D, Martín Vega MÁ, Valero Domínguez M. (2020) Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. (4):194-201. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001823. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587078/> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- Dohrn 2021** Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coelho T, Hahn K. (2021) Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem*. 156(6):802-818. doi: 10.1111/jnc.15233. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155274/> [data dostępu: 13.02.2023 r.]
- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Amvuttra: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf) [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Amvuttra: EPAR – Product Information. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_en.pdf) [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**Gawor 2022** Gawor M, Holcman K, Franaszczyk M, et al. Spectrum of transthyretin gene mutations and clinical characteristics of Polish patients with cardiac transthyretin amyloidosis. *Cardiol J.* 2022;29(6):985-993

**GBD 2019** <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [data dostępu: 08.02.2023] <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 08.02.2023]

**GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny (2020) Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2019 r. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-rodziny-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-rodziny-w-dniu-31-12-2019.6,27.html> [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**GUS 2022** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 marca 2022 r. w sprawie tablicy średniego dalszego trwania życia kobiet i mężczyzn. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-tablicy-sredniego-dalszego-trwania-zycia-kobiet-i-mezczyzn.285,10.html> [data dostępu: 27.02.2023]

**GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (2023) Tablice trwania życia. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1,1.html> [data dostępu: 15.02.2023 r.]

**JACC 2023** Kittleson, Michelle M., Frederick L. Ruberg, Amrut V. Ambardekar, Thomas H. Brannagan, Richard K. Cheng, John O. Clarke, Laura M. Dember, (2023) 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, Pozyskano z: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>. [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**Kristen 2019** Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. (2019) Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag.* Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480471/> [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**Lipowska 2020** Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland - genetic and clinical presentation. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):552-560.

**Luigetti 2020** Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. (2020) Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag.* Pozyskano z: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S219979> [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**NUEVO 2018** Health Technology Assessment (2018) Analiza problemu decyzyjnego: Tafamidis (Vyndaqel w leczeniu amyloidozy transthyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. Stopniu (stadium) objawów polineuropatii. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/172/AW/172\\_AW\\_1\\_OT\\_4331\\_33\\_2018\\_VY\\_NDAQEL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/172/AW/172_AW_1_OT_4331_33_2018_VY_NDAQEL.pdf) [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**Plante 2018** Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, i in. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 4 marzec 2019;20(4):473–81.

**Podręcznik Interna 2022** Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna: Amyloidoza (2022) Amyloidoza. Pozyskano z: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.16.24>. [data dostępu: 13.02.2023 r.]

**Schmidt 2018** Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2018;57(5):829-837

## 11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### 11.1. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego .....	8
Tabela 2. Wagi niesprawności. ....	11
Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z innymi zaburzeniami neurologicznymi w Polsce. ....	11
Tabela 4. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z hATTR (GUS 2023, Antonopoulos 2022, Tabela 2) .....	11
Tabela 5. Wybrane typy amyloidozy z uwzględnieniem białka amyloidogennego i jego prekursora (Brodowska-Kania 2017). ....	12
Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	14
Tabela 7. Opcje terapeutyczne stosowane w ocenionym wskazaniu według wytycznych klinicznych .....	15
Tabela 8. Opcje terapeutyczne zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu zbieżnym do ocenianej technologii. 16	
Tabela 9. Badanie realizowane w obszarze ocenianego wskazania (Clinicaltrials.gov) [data dostępu: 08.02.2023]. ....	18
Tabela 10. Podsumowanie założeń oceny wielkości populacji.....	19

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy .....	21
Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	21
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 .....	22
Tabela 14. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 .....	22
Tabela 15. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu HELIOS-A 2022 .....	23
Tabela 16. Wyniki badań włączonych do przeglądu. ....	26
Tabela 17. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (ChPL Amvuttra).....	27
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (Adams 2022).....	27
Tabela 19. Cena jednego opakowania leku Amvuttra (25mg/0,5ml, ampułkostrzykawka, 0,5ml) na podstawie danych międzynarodowych.....	30
Tabela 20. Koszty przeszczepiania wątroby.....	30
Tabela 21. Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepie wątroby.....	31
Tabela 22. Koszt terapii skojarzonej w oparciu o ceny rynkowe leków na dzień 02.02.2023 r. ....	31
Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego.....	32
Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla pozostałych leków celowanych .....	32
Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Amvuttra w bazie Embase.....	39
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Amvuttra w bazie Cochrane .....	39
Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Amvuttra w bazie PubMed .....	39
Tabela 28. Istotność wyniku badania pierwotnego .....	40
Tabela 29. Poziomy dowodów naukowych. ....	40

## 11.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019.....	10
Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019.....	11
Rysunek 3. Analiza YLL w populacji pacjentów z hATTR (GUS 2023, Antonopoulos 2022).....	12
Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji.....	40

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Amvuttra w bazie Embase

ID	Query	Results
#5	#3 AND #4	26
#4	amyloidosis.ab,kw,ti	30 536
#3	#1 OR #2	29
#2	Vutrisiran.ab,kw,ti.	28
#1	Amvuttra.ab,kw,ti.	2

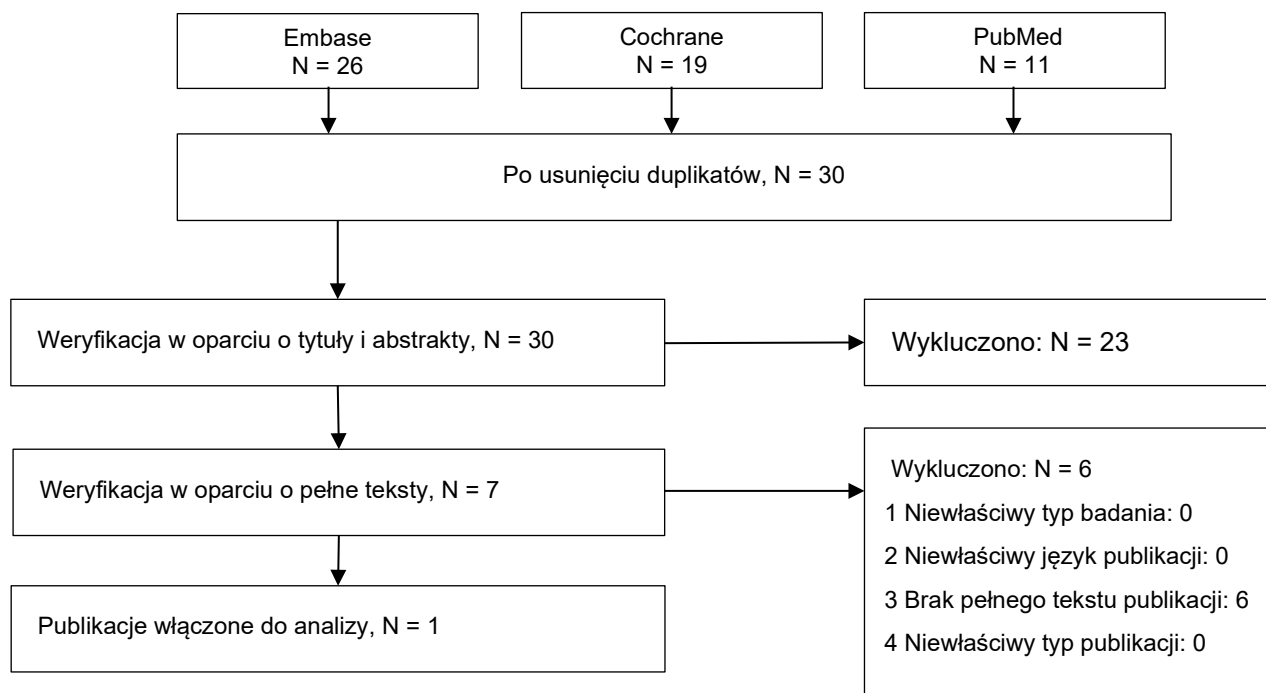
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Amvuttra w bazie Cochrane

ID	Query	Results
#5	#3 AND #4	19
#4	(amyloidosis) (Word variations have been searched)	814
#3	#1 OR #2	19
#2	(Vutrisiran) (Word variations have been searched)	19
#1	(amvuttra) (Word variations have been searched)	0

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Amvuttra w bazie PubMed

ID	Query	Results
#5	#3 AND #4	11
#4	amyloidosis [MeSH Terms]	28 045
#3	#1 OR #2	12
#2	vutrisiran	12
#1	amvuttra	1

Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji



## Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”

Tabela 28. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

## Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych”

Tabela 29. Poziomy dowodów naukowych.

Poziom	Opis
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki &gt;1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji),</li> <li>• Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs,</li> <li>• Wyniki <math>\geq 1</math> RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT z niewielkimi (<math>\leq 2</math>) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji,</li> <li>• Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe,</li> <li>• Poprawnie zaprojektowany rejestr,</li> <li>• Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.</li> </ul>
<b>E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),</li> <li>• Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</li> </ul>
<b>F</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)</li> </ul>
<b>G</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis przypadku</li> </ul>