

Amvuttra[®] (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Medison Pharma.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel opracowania	8
2 Przegląd opracowań wtórnych.....	9
2.1 Metodyka	9
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	9
2.1.2 Selekcja informacji.....	9
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	11
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	12
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	12
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	12
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	13
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	13
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	15
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	17
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	18
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	20
3 Przegląd badań pierwotnych.....	21
3.1 Metodyka	21
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	21
3.1.2 Selekcja informacji.....	22
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	22
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	23
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych.....	24
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	24
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych	24
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	24
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	27
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań	28
3.2.4 Ocena jakości informacji	30
3.2.5 Ocena wiarygodności badań.....	30
4 Analiza heterogeniczności.....	31
5 Strategia analizy danych.....	33
6 Analiza skuteczności eksperymentalnej	34
6.1 Zmiana w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania	34
6.2 Zmiana w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania	35

6.3	Zmiana w jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN	36
6.4	Zmiana wyniku podstawowego w 10-metrowym teście marszowym	37
6.5	Zmiana wyniku podstawowego mBMI	38
6.6	Zmiana wyniku podstawowego w skali R-ODS	39
6.7	Zmiana stanu zdrowia według skali EQ-VAS	39
6.8	Równoważność terapii wutrisyranem i patisyranem w obniżaniu poziomu TTR w surowicy	40
7	Analiza bezpieczeństwa	42
8	Badanie APOLLO	44
9	Ograniczenia	45
10	Dyskusja.....	47
10.1	Dostępne dane i zastosowane metody	47
10.2	Wyniki.....	48
11	Wnioski	50
12	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	51
13	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	54
13.1	Opracowania wtórne.....	54
13.2	Badania pierwotne	55
14	Aneks 3. Prace wykluczone	56
14.1	Opracowania wtórne.....	56
14.2	Badania pierwotne	56
15	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	59
16	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa	60
17	Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane.....	61
18	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	63
19	Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych	69
19.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	69
19.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	70
19.3	Ekspozycja na leczenie	72
19.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	73
19.5	Opis punktów końcowych	75
19.6	Randomizacja i zaślepienie	75
19.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	76
19.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	76
20	Aneks 9. Skala mNIS+7	78
21	Aneks 10. Ocena jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN.....	80
	Spis rysunków.....	82
	Spis tabel	83
	Bibliografia	85

Wykaz skrótów i akronimów

10MWT	10-metrowy test marszowy (ang. <i>10-Meter Walk Test</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATTR	amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>transthyretin amyloidosis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
hATTR	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>hereditary transthyretin amyloidosis</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. <i>modified body mass index</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku (ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
mNIS+7	Wynik w skali oceny niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>)
NfL	łańcuch lekki neurofilamentów (ang. <i>neurofilament light chain</i>)
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NT-proBNP	peptyd natriuretyczny
NYHA	Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.p.	punkty procentowe
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PND	niepełnosprawność polineuropatyczna (ang. <i>polyneuropathy disability</i>)
QOL-DN	jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. <i>Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>);
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
R-ODS	Skala Ogólnej Niepełnosprawności (ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>)
TTR	transtyretyna

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania z placebo.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 11 września 2024 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 13 września 2024 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jeden przegląd systematyczny [Nie 2023] i pięć raportów HTA [CADTH 2024, HAS 2022, IQWiG 2023, NICE 2023, Zorginstituut Nederland 2024]. We włączonych przeglądach systematycznych i raportach HTA odnaleziono porównanie wutrisyranu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej.

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla wutrisyranu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (HELIOS-A - opisane w 2 publikacjach) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu do zewnętrznej grupy kontrolnej. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w odnalezionym badaniu oceniono na wysokie.

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania wutrisyranu w leczeniu polineuropatii w przebiegu hATTR. Wynika to z faktu, że wutrisyran został dopiero niedawno zarejestrowany (15.09.2022) w analizowanym wskazaniu. Na niską liczbę dostępnych publikacji wpływ ma także trudność w zebraniu grupy badanej spowodowana statusem choroby rzadkiej i ograniczoną diagnostyką w zakresie wskazania.

Wyniki – analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu wutrisyranu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej.

Wykazano, że terapia wutrisyranem jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od placebo w zakresie poniższych punktów końcowych:

- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 9- i 18-miesięcznym okresie badania:
 - w skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*);
 - w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN;
 - w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy);
 - w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;
 - w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS.
 - W stanie zdrowia według skali EQ-VAS

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wutrisyranem i placebo. Wutrisyran uzyskał lepsze wyniki w zakresie następujących zdarzeń:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia,
- zdarzenie prowadzące do przerwania terapii,
- zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania,
- biegunka.

Szansa wystąpienia zdarzenia niepożądanego raportowanego u więcej niż 10% pacjentów leczonych wutrisyranem, była podobna lub mniejsza w porównaniu do zewnętrznej grupy placebo, z wyjątkiem bólu stawów.

Dodatkowe dane

Według dalszych analiz eksploracyjnych wutrisyran powodował klinicznie istotnie większą poprawę w badaniu HELIOS-A także w oparciu o inne skale oceniające jakość życia (EuroQoL Visual Analog Scale w 9 i 18 miesiącu) oraz stan funkcjonalny (skala sprawności Karnofsky'ego w 18 miesiącu).

Dodatkowo wutrisyran powodował gwałtowny i trwały spadek w poziomie TTR przez 18 miesięcy, który był równoważny w grupie otrzymującej patisyran. Sugeruje się, że spadek w poziomie TTR koreluje z odpowiedzią neurologiczną.

Wutrisyran znacząco obniżał poziom łańcucha lekkiego neurofilamentów (NfL, ang. neurofilament light chain) w osoczu w stosunku do poziomu początkowego w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. NfL jest biomarkerem uszkodzenia nerwów i potencjalnym biomarkerem dla progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie pacjentów z hATTR z polineuropatią.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że wutrisyran jest skuteczny w leczeniu pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią, tj.:

- powoduje poprawę w zakresie zaburzeń neuropatycznych zgodnie ze skalą mNIS+7;
- poprawia ocenę jakości życia w kwestionariuszu Norfolk QOL-DN, wynik 10-metrowego testu chodu, stan odżywienia według wskaźnika mBMI, stopień niepełnosprawności oceniany zgodnie ze skalą R-ODS, oraz stan zdrowia według skali EQ-VAS;
- powoduje istotny statystycznie spadek poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia.

Produkt leczniczy Amvuttra® adresowany jest do pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I i II stadium zaawansowania. Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest klinicznie wskazane. Podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu hATTR jest leczenie objawowe neuropatii i dysfunkcji autonomicznych oraz leczenie mające na celu modyfikację przebiegu choroby polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunisal) lub leków wyciszających gen TTR (patisyran, inotersen). Obecnie w Polsce żadna z wymienionych powyżej technologii medycznych nie jest refundowana. Wutrisyran ma potencjalną zaletę rzadszego stosowania w porównaniu z innymi zatwierdzonymi lekami wyciszającymi gen TTR oraz w odróżnieniu od nich nie wymaga premedykacji przed podaniem. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Objęcie refundacją terapii wutrisyranem stanowiłoby jedyną refundowaną formę leczenia hATTR z polineuropatią i tym samym umożliwi

specjalistom zastosowanie ukierunkowanego na chorobę leczenia pacjentów. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jego leczenia oraz poprawi komfort życia pacjenta oraz jego opiekunów.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wutrisyranu (Amvuttra®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozы transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania
Interwencja (I)	wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Amvuttra] - 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• zmiana w stosunku do wartości wyjściowej:<ul style="list-style-type: none">○ w skali mNIS+7 (ang. modified Neuropathy Impairment Score +7);○ w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN;○ w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy);○ w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;○ w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS; bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• dowolne zdarzenie niepożądane;• poważne zdarzenie niepożądane;• zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;• przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;• przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego.
Typy badań (S)	randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe

mBMI – zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*); mNIS+7 – Wynik w skali oceny niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*); PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań; QOL-DN – jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*); R-ODS – Skala Ogólnej Niepełnosprawności (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*).

2 Przegląd opracowań wtórnych

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 12. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 11 września 2024 r.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

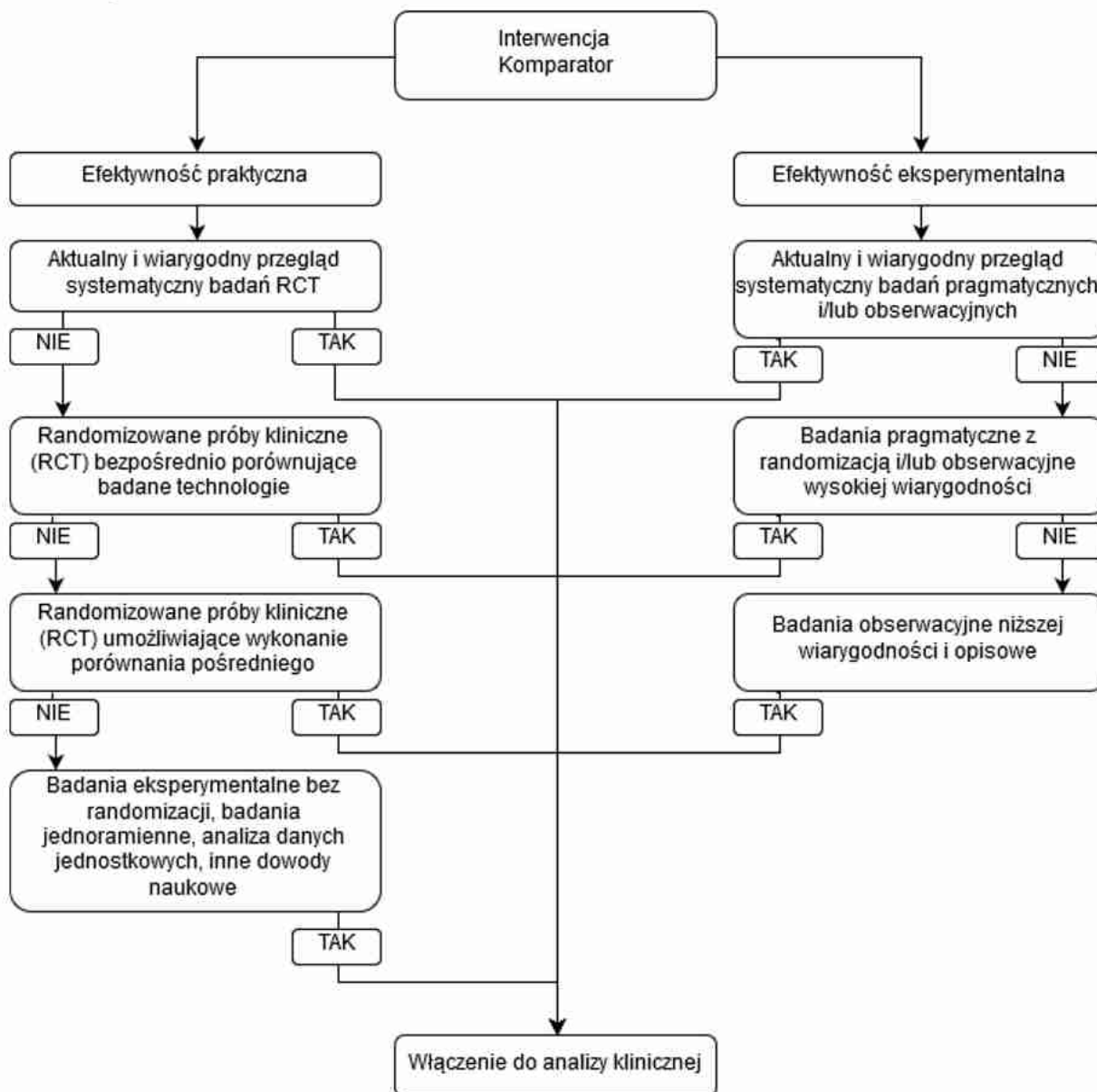
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 11 września 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytoczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie wutrisyranu oraz wybranego komparatora (placebo). W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I i II stadium zaawansowania
- interwencja – wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Amvuttra];
- komparator – placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej:
 - w skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*);
 - w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN;
 - w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy, 10MWT);
 - w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;
 - w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS;
 - bezpieczeństwo:
 - dowolne zdarzenie niepożądane;
 - poważne zdarzenie niepożądane;
 - zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;
 - przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia wutrisyranem,
- badania oceniające stosowanie wutrisyranu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (■) według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 18). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,

- wnioski autorów opracowania.

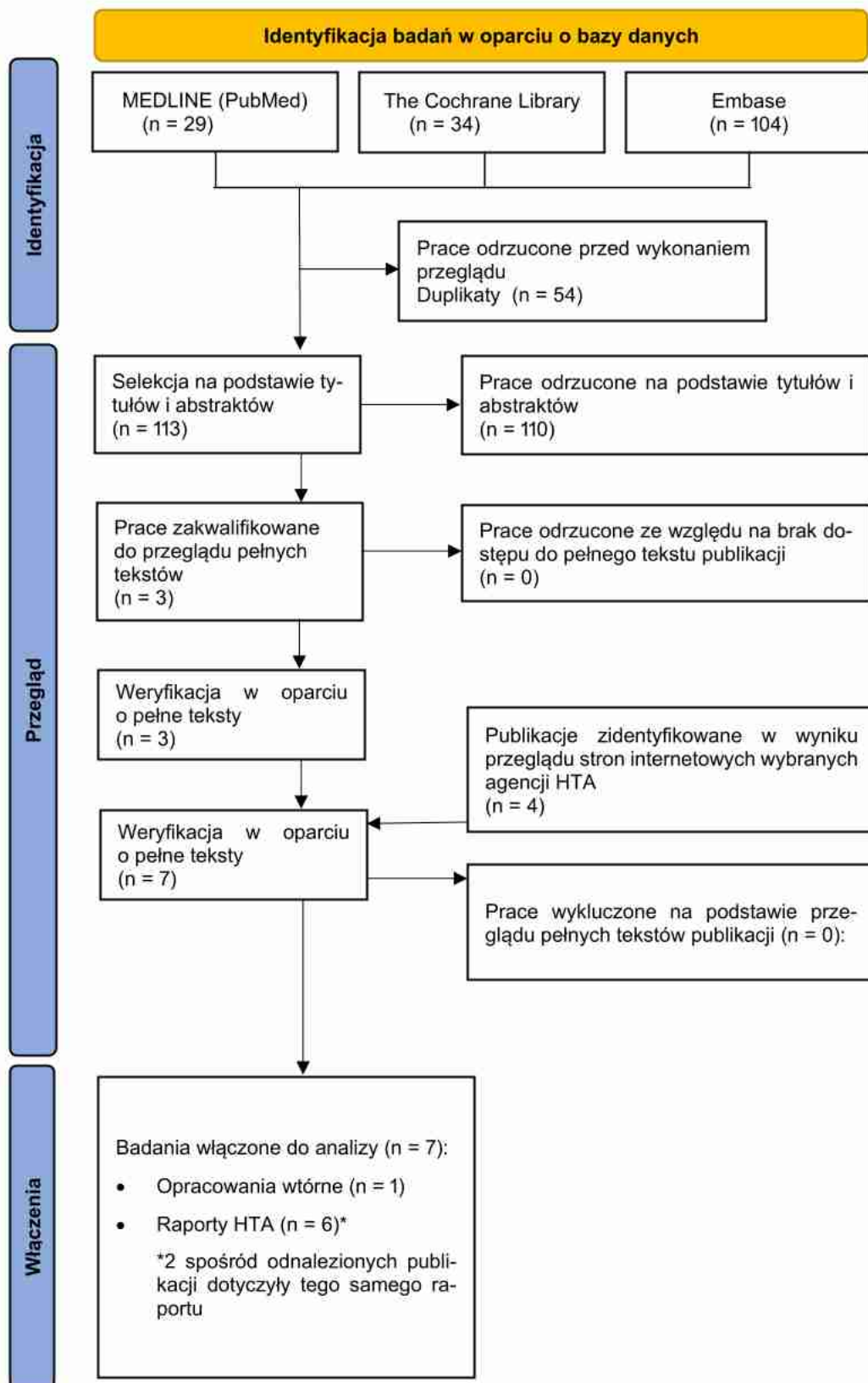
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla wutrisyranu oceniono wstępnie 167 abstraktów. Po wykluczeniu 54 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 3 publikacje, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 4 raporty HTA dotyczące wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, żadna z nich nie została wykluczona z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 1 przegląd systematyczny. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach (Nie 2023) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.1 i 14.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania wtórnego, ocenę jego wiarygodności oraz wyniki z pracy przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie jeden przegląd systematyczny. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 28). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Nie 2023	od 1946 r do 7 września 2023 r w bazach danych: EMBASE, MEDLINE i PubMed	IB	Przegląd dostępnej literatury dotyczącej farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu w leczeniu ATTR	Pacjenci z dziedziczną ATTR i polineuropatią	wutrisyran	randomizowane badania kliniczne	brak określonych z góry punktów końcowych	analiza jakościowa

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ATTR – amyloidoza transtyretynowa.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowania wtórnego przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] opisanej w rozdziale 18.

Szczegółową ocenę jakości przeglądu systematycznego włączonego do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 3). Włączone do przeglądu opracowanie uzyskało ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadało więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź
Pytanie 1	Nie
Pytanie 2	Nie
Pytanie 3	Nie
Pytanie 4	Częściowo tak
Pytanie 5	Nie
Pytanie 6	Nie
Pytanie 7	Nie
Pytanie 8	Częściowo tak
Pytanie 9a	Nie
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	Nie
Pytanie 11a	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 13	Tak
Pytanie 14	Tak
Pytanie 15	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 16	Tak
Podsumowanie wyników	Jakość badania: krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Przeglądy systematyczne

2.2.4.1.1 Nie 2023

Celem opracowania Nie 2023 był przegląd dostępnej literatury dotyczącej właściwości farmakologicznych wutrisyranu oraz jego efektywności i tolerancji w leczeniu dziedzicznej amyloidozy z polineuropatią. Przegląd obejmował publikacje opublikowane do 7 września 2023 roku zamieszczone w bazie Embase, Medline i PubMed oraz na stronach internetowych poświęconych badaniom klinicznym.

W przeglądzie opisano wyniki badania I fazy dla wutrisyranu oraz randomizowanego, międzynarodowego, otwartego badania klinicznego III fazy HELIOS-A, które dotyczyło skuteczności wutrisyranu w leczeniu polineuropatii u osób chorych na hATTR. W badaniu HELIOS-A pacjentów randomizowano w stosunku 3:1 do grup otrzymujących odpowiednio: podskórną 25 mg wutrisyranu co 3 miesiące i dożylnie 0,3 mg/kg patisyranu co 3 tygodnie. Oceny skuteczności dokonano w oparciu o porównanie grupy otrzymującej wutrisyran z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej z badania APOLLO – 18-miesięcznego badania klinicznego z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, które dotyczyło skuteczności patisyranu w leczeniu hATTR z polineuropatią. Badania HELIOS-A i APOLLO charakteryzowały się zbliżonymi kryteriami kwalifikacji pacjentów i punktami końcowymi skuteczności. Zastosowanie placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej stanowiło istotne ograniczenie. Jednak zdecydowano się na takie podejście, aby wszyscy pacjenci włączeni do badania HELIOS-A otrzymali aktywne leczenie. Jego zasadność została poparta analizą wrażliwości.

W grupie leczonej wutrisyranem zauważono znaczącą różnicę w porównaniu do placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 po 9-miesięcznym okresie badania. U 50,4% pacjentów otrzymujących wutrisyran odnotowano poprawę (spadek) w skali mNIS+7, natomiast w grupie placebo u 18,2% pacjentów.

Istotne statystycznie różnice otrzymano również dla wszystkich badanych drugorzędowych punktów końcowych. Stosowanie wutrisyranu powodowało znaczący spadek w skali mNIS+7 w porównaniu do placebo także po 18 miesiącach. Poprawę w stosunku do wartości początkowej uzyskano u 48,3% chorych otrzymujących wutrisyran i 3,9% w grupie placebo. Ponadto, korzystniejszy wpływ wutrisyranu niż placebo pokazano także w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, szybkości chodu (10-metrowy test marszowy), stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI oraz niepełnosprawności ocenianej na podstawie skali R-ODS. Według dalszych analiz eksploracyjnych wutrisyran powodował klinicznie istotnie większą poprawę także w oparciu o inne skale oceniające jakość życia (*EuroQoL Visual Analog Scale* w 9 i 18 miesiącu) oraz stan funkcjonalny (skala sprawności Karnofsky'ego w 18 miesiącu).

Dodatkowo wutrisyran powodował gwałtowny i trwały spadek w poziomie TTR przez 18 miesięcy, który był równoważny w grupie otrzymującej patisyran. Obniżenie poziomu TTR w surowicy było niezależne od wieku, płci, rasy, masy ciała, genotypu *TTR* (V30M lub inne) i wcześniejszego stosowania stabilizatorów TTR. Sugeruje się, że spadek w poziomie TTR koreluje z odpowiedzią neurologiczną.

Łańcuch lekki neurofilamentów (NfL, ang. *neurofilament light chain*) jest biomarkerem uszkodzenia nerwów i potencjalnym biomarkerem dla progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie pacjentów z hATTR z polineuropatią. W badaniu HELIOS-A wutrisyran znacząco obniżał poziom NfL w osoczu w stosunku do poziomu początkowego w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Wutrisyran był ogólnie dobrze tolerowany podczas 18 miesięcy stosowania w ramach badania HELIOS-A. Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi z leczenia, które wystąpiły istotnie częściej w grupie wutrisyranu niż placebo, był ból kończyn i stawów. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania wutrisyranu jest oceniane w otwartym przedłużonym okresie badania HELIOS-A.

Autorzy przeglądu podsumowują, że wutrisyran jest skutecznym i dobrze tolerowanym środkiem leczniczym u dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią. Ma potencjalną zaletę rzadszego stosowania w porównaniu z innymi zatwierdzonymi terapiami oraz w odróżnieniu od nich nie wymaga premedykacji przed podaniem.

2.2.4.2 Raporty HTA

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 5 raportów HTA dotyczących wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania:

- CADTH 2024 (raport w 2 publikacjach)
- HAS 2022
- IQWiG 2023
- NICE 2023
- Zorginstituut Nederland 2024

Wszystkie raporty wykonano we współpracy z Alnylam Pharmaceuticals Inc. W każdym z odnalezionych raportów przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, w wyniku którego odnaleziono randomizowane badanie kliniczne HELIOS-A porównujące skuteczność wutrisyranu i placebo w zewnętrznej grupy kontrolnej z badania APOLLO w populacji pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową i polineuropatią. Zaprezentowane w raportach wyniki były zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdziałach 6 i 7 niniejszej analizy.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono porównanie wutrisyranu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej wśród pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że wutrisyran cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu do placebo i dobrym profilem bezpieczeństwa.

3 Przegląd badań pierwotnych

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 12. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 11 września 2024 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 11 września 2024 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa wutrisyranu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) / MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 31 października 2023. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 16.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 11 września 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I i II stadium zaawansowania
- interwencja – wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Amvuttra];
- komparator – placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej:
 - w skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*);
 - w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN;
 - w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy);
 - w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;
 - w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS;
 - bezpieczeństwo:
 - dowolne zdarzenie niepożądane;
 - poważne zdarzenie niepożądane;

- zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;
- przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
 - do analizy bezpieczeństwa włączano kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe;
 - nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
 - publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 17.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 28.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych

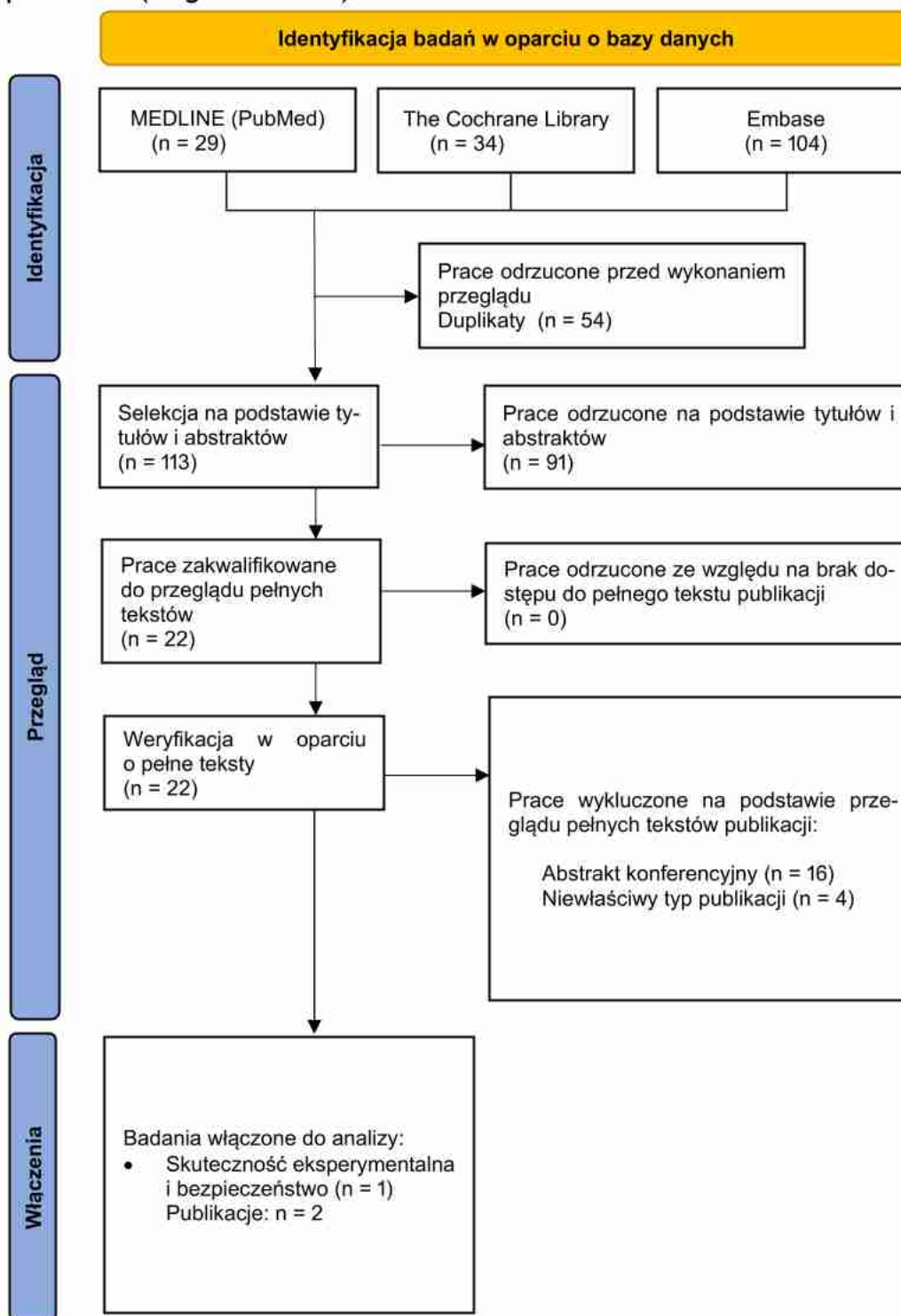
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W przeglądzie systematycznym opracowań pierwotnych dla wutrisyranu oceniono wstępnie 167 abstraktów. Po wykluczeniu 54 powtórzeń oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów

zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 20 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 2 publikacje opisujące 1 badanie. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.2 i 14.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 4) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 5). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz dwa badania, które wykluczono z przeglądu. Jedno z badań zostało wykluczone ze względu na niewłaściwe wskazanie (ATTR z kardiomiopatią), natomiast drugie wykluczono ze względu na brak wyników (badanie jest aktualnie w fazie rekrutacji uczestników).

Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03759379	A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	wyniki dostępne	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	HELIOS-A
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	NCT04153149	A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	HELIOS-B
3.	NCT05873868	Myocardial Effects in Patients With ATTRv With Polyneuropathy Treated With Patisiran or Vutrisiran	brak wyników	trwa rekrutacja uczestników	35RC22_9817_MyocardON-TTR

Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2018-002098-23	A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	brak wyników	badanie w toku	HELIOS-A
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
2.	2019-003153-28	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)	brak wyników	badanie w toku	HELIOS-B

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie 1 badanie (2 publikacje), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 6). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 19.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
HELIOS - A	IIA	<i>superiority</i>	57 ośrodków	Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Cypr, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Niemcy, Włochy, Japonia, Republika Korei, Malezja, Meksyk, Portugalia, Stany Zjednoczone, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania	wutrisyran w dawce 25 mg podawany podskórnie co 3 miesiące	Placebo (grupa zewnętrzna z badania APOLLO), Patisyran w dawce 0,3 mg/kg masy ciała podawany dożylnie co 3 tygodnie	Pacjenci w wieku 18-85 lat z polineuropatią w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej	Badanie zostało sfinansowane przez firmę Alnylam Pharmaceuticals Inc.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

3.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącego interwencji włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT – HELIOS-A. W związku z wysokim ryzykiem związanym z brakiem zaślepienia badaczy i pacjentów oraz brakiem informacji o zaślepieniu oceny efektów, oceniono, że badanie charakteryzuje się ogólnym wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Badanie domyślnie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o wyższej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) wutrisyranu w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych u pacjentów z ATTR. Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*), określonej jako randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku. Do badania włączono 164 pacjentów, w tym 122 pacjentów w grupie wutrisyranu oraz 42 pacjentów w grupie referencyjnej leczonej patisyranem. W celu porównania z placebo wykorzystano dane z badania APOLLO, w którym grupa pacjentów otrzymujących placebo liczyła 77 osób.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-A oceniono na wysokie. (por. Tab. 7).

Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-A.

Badanie	HELIOS-A
Randomizacja	niskie ryzyko błędu
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko błędu
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny efektów	nieznane ryzyko błędu
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko błędu
Ogólne ryzyko błędu	wysokie ryzyko błędu

4 Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
 - heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
 - heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłączenie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

W trakcie przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne dla wutrisyranu we wnioskowanym wskazaniu – HELIOS-A. Należy jednak mieć na uwadze, że autorzy badania, w celu porównania wutrisyranu z placebo wykorzystali dane o skuteczności placebo pochodzące z badania APOLLO. W poniższym podrozdziale na podstawie publikacji Adams 2023 i raportu EMA 2022 opisano różnice pomiędzy grupami pacjentów w badaniach HELIOS-A i APOLLO.

Charakterystyka początkowa pacjentów w grupie placebo badania APOLLO wskazywała wyraźnie na cięższy przebieg choroby u pacjentów w badaniu APOLLO w porównaniu z pacjentami leczonymi w ramach badania HELIOS-A. Wartość parametru NIS wynoszącą ≥ 50 odnotowano u 54,6% uczestników w badaniu APOLLO w porównaniu do 34,6% w badaniu HELIOS-A. Odsetek pacjentów z niskim wynikiem procentowym w skali sprawności Karnofsky'ego (KPS)

wynoszącym 60 (wskazującym na obniżoną zdolność samodzielnego funkcjonowania) wyniósł 28,6% w badaniu APOLLO w porównaniu z 13,9% w badaniu HELIOS-A. Co więcej, u pacjentów w grupie placebo w badaniu APOLLO występowało wyraźnie większe zajęcie serca chorobą. W badaniu HELIOS-A u 55,7% pacjentów nie występowała niewydolność serca, 9,0% pacjentów znajdowało się w klasie NYHA I, a 35,2% w klasie NYHA II, podczas gdy w badaniu APOLLO odsetki pacjentów w klasach NYHA I i II wynosiły odpowiednio 51,9% i 46,8%. Należy zauważyć, że w badaniu APOLLO klasa NYHA została oceniona w przedziale od I do IV i podczas klasyfikacji pacjentów nie uwzględniono „braku niewydolności serca”. W badaniu APOLLO do pacjentów zaklasyfikowanych do I klasy NYHA należeli zatem zarówno pacjenci bez niewydolności serca, jak i pacjenci z bezobjawową niewydolnością serca.

Podsumowując, populacja badania APOLLO była starsza, z bardziej zaawansowaną chorobą według skal NIS, Norfolk QoL bądź wyników testu 10MWT, a dodatkowo praktycznie wszyscy pacjenci w badaniu APOLLO mieli niewydolność serca i niższy wskaźnik mBMI. Należy jednak zauważyć, że przebieg kliniczny choroby w grupach placebo w badaniach klinicznych dotyczących dziedzicznej amyloidozy hATTR oraz w badaniu naturalnego przebiegu choroby w różnych ramach czasowych (1997-2017) jest podobny. Różnica w stosunku do wartości początkowej w skali mNIS+7 w tych badaniach mieściła się w zakresie od 11,20 do 17,80 (przy czasie trwania badania od 8 miesięcy do 1 roku), a zmiana NIS po 1 roku wynosiła 12,50. Podobne wartości uzyskano także w przypadku zmiany wartości początkowej dla Norfolk QoL DN w badaniu APOLLO (7,50) i badaniu fazy 3 dla inotersenu (6,95) odpowiednio po 9 i 8 miesiącach. [EMA 2022]

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wyjściowe różnice pomiędzy poszczególnymi pacjentami otrzymującymi wutrisyran w badaniu HELIOS-A i pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu APOLLO w dużym stopniu się pokrywają. Co istotne, autorzy badania HELIOS-A mieli dostęp do danych na poziomie poszczególnych pacjentów z badania APOLLO, co pozwalało na odpowiednie uwzględnienie wpływu różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów. Dodatkowo umożliwiało to dostosowanie wartości wyjściowych i kluczowych czynników prognostycznych wykorzystywanych w porównaniu skuteczności leczenia. Walidację przyjętego podejścia przeprowadzono za pomocą zaplanowanej wcześniej analizy wrażliwości PSA (ang. propensity score analysis) uwzględniającej zmienne bazowe obejmujące potencjalne różnice między dwiema badanymi populacjami.

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

Do wykonania analiz użyto arkusza MS Excel 2016.

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla wutrisyranu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (HELIOS-A) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej badania APOLLO. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowych:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania
- Drugorzędowych:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej:
 - w skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*) w 18-miesięcznym okresie badania;
 - w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN;
 - w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy);
 - w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;
 - w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS.

Dodatkowym punktem drugorzędowym była równoważność terapii wutrisyranem i patisyranem w obniżaniu poziomu TTR w surowicy w ciągu 18 miesięcy. W tym przypadku obydwie analizowane grupy pochodziły z badania HELIOS-A.

6.1 Zmiana w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania

W badaniu HELIOS-A wutrisyran wykazał istotną statystycznie przewagę pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego - zmiany zaburzenia neuropatii ocenianej zgodnie ze skalą mNIS+7 w porównaniu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej w 9-miesięcznym okresie badania. Poprawę w stosunku do wartości wyjściowej analizowano u 118 pacjentów leczonych wutrisyranem i 77 pacjentów z grupy placebo. Poprawę odnotowano u 50,4% osób w grupie wutrisyranu i 18,2% w grupie placebo (por.

Tab. 8).

Tab. 8 Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania

Badanie	Horyzont	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
HELIOS-A	9 miesięcy	59,5/118 (50,4%)	14/77 (18,2%)	OR=4,58 (2,31; 9,06), 0,0000 RD=32,24 (19,77; 44,72), 0,0000 3,10 NNT (2,24; 5,06) NNT

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Zmianę w skali mNIS+7 odnotowano u 114 pacjentów spośród 122 analizowanych w grupie wutrisyranu i 67 spośród 77 w grupie placebo. Średnia zmiana LS wyniosła -2,24 w grupie leczonej wutrisyranem i 14,76 w grupie placebo (por. Tab. 9).

Tab. 9 Zmiana w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania.

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	9 miesięcy	122	60,6 (36,0)	114	-2,24 (1,43)	-17 (-21,78,-12,22), 0,0000
Placebo (APOLLO)	9 miesięcy	77	74,6 (37,0)	67	14,76 (2,0)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p

6.2 Zmiana w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania

W badaniu HELIOS-A istotną statystycznie zmianę w skali mNIS+7 na korzyść wutrisyranu wykazano także w 18-miesięcznym okresie badania. W grupie wutrisyranu poprawę odnotowano u 48,3% pacjentów spośród 118 analizowanych, a w grupie placebo u 3,9% spośród 77 (por. Tab. 10).

Tab. 10 Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania

Badanie	Horyzont	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
HELIOS-A	18 miesięcy	57/118 (48,3%)	3/77 (3,9%)	OR= 23,05 (6,88; 77,25), 0,0000 RD=44,41 (34,41; 54,41), 0,0000 2,25 NNT (1,84; 2,91) NNT

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Zmianę w skali mNIS+7 oceniano dla 122 pacjentów leczonych wutrisyranem i 77 z grupy placebo. Zmiana wystąpiła u odpowiednio - 112 i 51 pacjentów. Średnia zmiana LS wyniosła -0,46 w grupie wutrisyranu i 28,1 dla placebo (por. Tab. 11).

Tab. 11 Zmiana w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania.

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	77	60,6 (36,0)	112	-0,46 (1,6)	-28,6 (-34,0, -23,1), 0,0000
Placebo (APOLLO)	18 miesięcy	122	74,6 (37,0)	51	28,1 (2,3)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p.

6.3 Zmiana w jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN

W badaniu HELIOS-A wutrisyran wykazał istotną statystycznie przewagę pod kątem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN w 9-miesięcznym i 18-miesięcznym okresie badania w porównaniu z placebo. Poprawę analizowano u 118 pacjentów z grupy wutrisyranu i 77 z grupy placebo. W 9. miesiącu u 53,4% pacjentów leczonych wutrisyranem odnotowano poprawę, a u 23,4% w przypadku placebo. Po 18 miesiącach wartości te wynosiły odpowiednio 56,8% oraz 10,4% (por. Tab. 12).

Tab. 12 Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę jakości życia według kwestionariusza Norfolk-QOL-DN

Badanie	Horyzont	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
HELIOS-A	9 miesięcy	63/118 (53,4%)	18/77 (23,4%)	OR=4,0 (2,1; 7,8), 0,0001 RD=30,01 (16,96; 43,07), 0,0000 3,33 NNT (2,32; 5,90) NNT
HELIOS-A	18 miesięcy	67/118 (56,8%)	8/77 (10,4%)	OR=11,33 (5,00; 25,67), 0,0000 RD=46,39 (35,15; 57,63), 0,0000 2,16 NNT (1,74; 2,84) NNT

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

W grupie wutrisyranu oceniono zmianę w wynikach kwestionariusza Norfolk-QOL-DN dla 121 pacjentów, natomiast w grupie placebo - dla 76 pacjentów. Po 9 miesiącach zmianę w stosunku do wartości wyjściowych odnotowano u 114 pacjentów w grupie wutrisyranu i 65 pacjentów w grupie placebo. Średnia zmiana LS wyniosła -3,3 w grupie wutrisyranu oraz 12,9 w grupie placebo. W 18-miesięcznym okresie badania zmianę zaraportowano u 111 pacjentów leczonych wutrisyranem i 48 w grupie placebo. Średnia zmiana LS wyniosła -1,2 w grupie wutrisyranu i 19,8 w grupie placebo (por. Tab. 13).

Tab. 13 Zmiana w jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	9 miesięcy	121	47,1 (26,3)	114	-3,3 (1,7)	-16,2 (-21,7;-10,8), 0,0000
Placebo (APOLLO)		76	55,5 (24,3)	65	12,9 (2,2)	
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	121	47,1 (26,3)	111	-1,2 (1,8)	-21,0 (-27,1; -14,9), 0,0000
Placebo (APOLLO)		76	55,5 (24,3)	48	19,8 (2,6)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p.

6.4 Zmiana wyniku podstawowego w 10-metrowym teście marszowym

W badaniu HELIOS-A wykazano istotnie statystyczną przewagę wutrisyranu nad placebo w zmianie szybkości chodu ocenianej w 10-metrowym teście marszowym w 9- i 18-miesięcznym okresie badania. Oceniano 122 pacjentów w grupie wutrisyranu i 77 pacjentów w grupie placebo. W 9. miesiącu badania zmiana wystąpiła u 113 pacjentów leczonych wutrisyranem i 68 pacjentów z grupy placebo. Średnia zmiana LS wynosiła odpowiednio - -0,001 i -0,133. W 18. miesiącu zmianę odnotowano natomiast dla 112 pacjentów w grupie wutrisyranu i 55 w grupie placebo. Średnia zmiana LS wyniosła -0,024 dla wutrisyranu i -0,264 dla placebo (por. Tab. 14).

Tab. 14 Zmiana wyniku podstawowego w 10-metrowym teście marszowym

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	9 miesięcy	122	1,006 (0,393)	113	-0,001 (0,019)	0,13 (0,07; 0,19), 0,0000
Placebo (APOLLO)		77	0,790 (0,319)	68	-0,133 (0,025)	
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	122	1,006 (0,393)	112	-0,024 (0,025)	0,24 (0,15; 0,33), 0,0000
Placebo (APOLLO)		77	0,790 (0,319)	55	-0,264 (0,036)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p.

6.5 Zmiana wyniku podstawowego mBMI

W badaniu HELIOS-A wutrisyran wykazał istotną statystycznie przewagę pod kątem stanu odżywienia ocenianego za pomocą wskaźnika mBMI w 9-miesięcznym okresie i 18-miesięcznym okresie badania w porównaniu z placebo. Analizowano 112 pacjentów z grupy wutrisyranu i 77 pacjentów z grupy placebo. W 9. miesiącu zmiana wystąpiła odpowiednio u 112 i 68 pacjentów. Średnia zmiana LS wyniosła 7,6 w grupie leczonej wutrisyranem i -60,2 w grupie placebo. Po 18 miesiącach zmianę odnotowano u 113 pacjentów w grupie wutrisyranu i 53 w grupie placebo. Średnia zmiana LS wyniosła odpowiednio 25,0 i -115,7 (por. Tab. 15).

Tab. 15 Zmiana wyniku podstawowego mBMI

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	3 miesiące	122	1057,5 (234,0)	115	4,0 (6,9)	34,3 (12,6; 56,0)
Placebo (APOLLO)		77	989,9 (214,2)	71	-30,3 (8,8)	
Wutrisyran (HELIOS-A)	9 miesięcy	122	1057,5 (234,0)	112	7,6 (7,9)	67,8 (43,0; 92,6), 0,0000
Placebo (APOLLO)		77	989,9 (214,2)	68	-60,2 (10,1)	
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	122	1057,5 (234,0)	113	25,0 (9,5)	140,7 (108,4; 172,9), 0,0000
Placebo (APOLLO)		77	989,9 (214,2)	52	-115,7 (13,4)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p.

6.6 Zmiana wyniku podstawowego w skali R-ODS

W badaniu HELIOS-A wutrisyran powodował istotną statystycznie zmianę wyniku podstawowego w skali R-ODS w porównaniu do placebo w 9-miesięcznym i 18-miesięcznym okresie badania. Oceniano 122 pacjentów w grupie wutrisyranu i 76 pacjentów w grupie placebo. U 113 pacjentów leczonych wutrisyranem i 66 z grupy placebo odnotowano zmianę po 9 miesiącach badania. Średnia zmiana LS wyniosła odpowiednio -0,6 i -4,9. W 18-miesięcznym okresie badania zmiana wystąpiła u 113 pacjentów w grupie wutrisyranu, a średnia zmiana LS wyniosła -1,5. Natomiast w grupie placebo zmianę zaobserwowano u 54 pacjentów, a średnia zmiana LS była równa -9,9 (por. Tab. 16).

Tab. 16 Zmiana wyniku podstawowego w skali R-ODS

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	9 miesięcy	122	34,1 (11,0)	113	-0,6 (0,5)	4,3 (2,7; 6,0), 0,0000
Placebo (APOLLO)		76	29,8 (10,8)	66	-4,9 (0,7)	
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	122	34,1 (11,0)	113	-1,5 (0,6)	8,4 (6,5; 10,4), 0,0000
Placebo (APOLLO)		76	29,8 (10,8)	54	-9,9 (0,8)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p.

6.7 Zmiana stanu zdrowia według skali EQ-VAS

W badaniu HELIOS-A wutrisyran wykazał istotną statystycznie przewagę pod kątem poprawy w samoocenie ogólnego stanu zdrowia pacjentów, mierzonego metodą EQ-VAS, w porównaniu do placebo w 9-miesięcznym i 18-miesięcznym okresie badania. Poprawę analizowano u 120 pacjentów z grupy wutrisyranu i 76 z grupy placebo. W 9. Miesiącu poprawę odnotowano u 95,0% pacjentów leczonych wutrisyranem oraz u 86,8% pacjentów otrzymujących placebo. Po 18 miesiącach wartości te wynosiły odpowiednio 93,3% oraz 72,4% (por. Tab. 17).

Tab. 17 Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w samoocenie ogólnego stanu zdrowia mierzonego metodą EQ-VAS

Badanie	Horyzont	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
HELIOS-A	9 miesięcy	114/120 (95,0%)	66/76 (86,8%)	OR=2,88 (1,00; 8,28), 0,0498 RD= 8,16 (-0,38; 16,70), 0,0612

Badanie	Horyzont	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
				12,26 NNT (5,99 NNH; 260,39 NNT)
HELIOS-A	18 miesięcy	112/120 (93,3%)	55/76 (72,4%)	OR= 5,35 (2,23; 12,84), 0,0002 RD= 20,96 (9,97; 31,96), 0,0002 4,77 NNT (3,13; 10,04) NNT

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

W grupie wutrisyranu oceniono zmianę w wynikach kwestionariusza EQ-VAS dla 120 pacjentów, natomiast w grupie placebo - dla 76 pacjentów. W 9. miesiącu badania zmiana wystąpiła u 114 pacjentów leczonych wutrisyranem i 66 pacjentów z grupy placebo. Średnia zmiana LS wynosiła odpowiednio +2,3 i -7,0 punktów. W 18. miesiącu zmianę odnotowano natomiast dla 112 pacjentów w grupie wutrisyranu i 55 w grupie placebo. Średnia zmiana LS wyniosła +2,1 punktów dla wutrisyranu i -11,6 punktów dla placebo (por. Tab. 18).

Tab. 18 Zmiana stanu zdrowia mierzonego metodą EQ-VAS

Grupa	Horyzont	Liczba pacjentów na początku badania	Wyniki na początku badania (SD)	Liczba pacjentów, u których wystąpiła zmiana	Średnia zmiana metodą LS (SE)	Średnia różnica metodą LS (95% CI), p
Wutrisyran (HELIOS-A)	9 miesięcy	120	64,5 (18,5)	114	+2,3 (1,5)	9,3 (4,4; 14,2), 0,0000
Placebo (APOLLO)		76	54,6 (18,0)	66	-7,0 (2,0)	
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	120	64,5 (18,5)	112	+2,1 (1,5)	13,7 (8,7; 18,7), 0,0000
Placebo (APOLLO)		76	54,6 (18,0)	55	-11,6 (2,1)	

CI – przedział ufności; LS –metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe, p – wartość p.

6.8 Równoważność terapii wutrisyranem i patisyranem w obniżaniu poziomu TTR w surowicy

W badaniu HELIOS-A pokazano równoważność terapii wutrisyranem i patisyranem w obniżaniu poziomu TTR w surowicy w 18-miesięcznym okresie badania. Najmniejsza średnia redukcja poziomu TTR w stanie ustalonym w stosunku do wartości wyjściowej dla wutrisyranu wyniosła 81%, a dla patisyranu 74,7%. Natomiast największa średnia

redukcja była równa 87,6% w grupie wutrisyranu i 86% w grupie patisyranu (por. Tab. 19).

Tab. 19 Podsumowanie najmniejszej i największej redukcji poziomu TTR w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej

Grupa	Horyzont	Liczba analizowanych pacjentów	Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej, (SD)
Najmniejsza średnia redukcja poziomu TTR w surowicy w stanie ustalonym			
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	118	81% (21%)
Patysyran (HELIOS-A)		37	74,7% (14,7%)
Największa średnia redukcja poziomu TTR w surowicy w stanie ustalonym			
Wutrisyran (HELIOS-A)	18 miesięcy	15	87,6% (15,7%)
Patysyran (HELIOS-A)		38	86,0% (10,0%)

CI – przedział ufności; LS –metoda najmniejszych kwadratów; SD – odchylenie standardowe.

7 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu wutrisyranu (HELIOS-A) z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej (APOLLO) w populacji pacjentów z polineuropatią w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wutrisyranem i placebo. Wutrisyran uzyskał lepsze wyniki w zakresie następujących zdarzeń:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia,
- zdarzenie prowadzące do przerwania terapii,
- zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania,
- biegunka.

Szansa wystąpienia zdarzenia niepożądanego raportowanego u więcej niż 10% pacjentów leczonych wutrisyranem, była podobna lub mniejsza w porównaniu do grupy placebo, z wyjątkiem bólu stawów.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 20).

Tab. 20. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa wutrisyranu w porównaniu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej (APOLLO).

Punkt końcowy	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
dowolne zdarzenie niepożądane, które nastąpiło w trakcie terapii	119/122 (97,5%)	75/77 (97,4%)	OR=1,06 (0,17; 6,48), 0,9516
poważne zdarzenia niepożądane	32/122 (26,2%)	31/77 (40,3%)	OR=0,53 (0,29; 0,97), 0,0394 RD= -14,03 (-27,48; -0,58), 0,0409 7,13 NNT (3,64; 172,57) NNT
zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia	19/122 (15,6%)	28/77 (36,4%)	OR=0,32 (0,16; 0,63), 0,0010 RD=-20,79 (-33,31; -8,27), 0,0011 4,81 NNT (3,00; 12,10) NNT
zdarzenie prowadzące do przerwania terapii	3/122 (2,5%)	11/77 (14,3%)	OR=0,15 (0,04; 0,56), 0,0048 RD= -11,83 (-20,11; -3,54), 0,0051 8,46 NNT (4,97; 28,24) NNT
zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania	3/122 (2,5%)	9/77 (11,7%)	OR=0,19 (0,05; 0,73), 0,0153 RD= -9,23 (-16,91; -1,54), 0,0186 10,84 NNT (5,91; 64,73) NNT
zgony	2/122 (1,6%)	6/77 (7,8%)	OR=0,20 (0,04; 1,00), 0,0505
zdarzenie niepożądane występujące u \geq 10% pacjentów leczonych wutrisyranem			

Punkt końcowy	Wutrisyran (HELIOS-A) n/N (%)	Placebo (APOLLO) n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
upadek	2/122 (18,0%)	22/77 (28,6%)	OR=0,55 (0,28; 1,08), 0,0832
ból kończyn	18/122 (14,8%)	8/77 (10,4%)	OR=1,49 (0,62; 3,62), 0,3758
biegunka	17/122 (13,9%)	29/77 (37,7%)	OR=0,27 (0,13; 0,53), 0,0002 RD= -23,73 (-36,17; -11,28), 0,0002 4,21 NNT (2,76; 8,86) NNT
obrzęk obwodowy	16/122 (13,1%)	17/77 (22,1%)	OR=0,53 (0,25; 1,13), 0,1010
infekcja dróg moczowych	16/122 (13,1%)	14/77 (18,2%)	OR=0,68 (0,31; 1,48), 0,3324
ból stawów	13/122 (10,7%)	0/77 (0,0%)	OR=19,11 (1,12; 326,32), 0,0416 RD= 10,66 (4,85; 16,46), 0,0003 9,38 NNH (6,08; 20,60) NNH
zawroty głowy	13/122 (10,7%)	(11/77) (14,3%)	OR=0,72 (0,30; 1,69), 0,4452

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8 Badanie APOLLO

Badanie APOLLO (NCT1960348), finansowane przez Alnylam Pharmaceuticals, było wielośrodkiem, międzynarodowym, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo. Dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa patisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej z polineuropatią. Patisyran to środek terapeutyczny działający na zasadzie interferencji RNA, który powoduje zahamowanie syntezy transtyretyny w wątrobie.

Kluczowe kryteria włączenia do badania stanowił wiek w przedziale 18-85, potwierdzony zmutowany wariant genu *TTR*, diagnoza hATTR z neuropatią obwodową (NIS w zakresie 5-130) i stopień niepełnosprawności polineuropatii na poziomie IIIb lub niżej. 225 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy leczonej patisyranem w dawce 0,3 mg/kg podawanym dożylnie co 3 tygodnie (148 osób) i do grupy otrzymującej placebo (77 osób). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania. Punktami drugorzędowymi była jakość życia oceniana według kwestionariusza Norfolk QOL-DN, siła motoryczna oceniana według skali NIS, niepełnosprawność według skali R-ODS, szybkość chodu oceniana w 10-metrowym teście chodu, stan odżywienia oceniany za pomocą wskaźnika mBMI i objawy układu autonomicznego oceniane według skali COMPASS-31. Wszystkie punkty skuteczności oceniano na początku badania, w 9. i 18. miesiącu.

Zmiana wyniku w skali mNIS+7 była istotnie statystycznie niższa w grupie patisyranu niż w grupie placebo w 18-miesięcznym okresie badania, co dowodziło korzystnego wpływu interwencji na hamowanie rozwoju polineuropatii. Średnia zmiana LS (\pm SE) w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-6,0\pm 1,7$ dla patisyranu, w porównaniu do $28,0\pm 2,6$ dla placebo. 56% pacjentów leczonych patisyranem odnotowało poprawę po 18 miesiącach, podczas gdy w grupie placebo 14%. Efekt działania patisyranu w skali mNIS+7 był widoczny już po 9 miesiącach.

Istotną statystycznie przewagę patisyranu nad placebo pokazano także dla wszystkich drugorzędnych punktów końcowych. W 18 miesiącu u 51% pacjentów w grupie patisyranu odnotowano poprawę w jakości życia ocenianej według kwestionariusza Norfolk-QOL-DN, w porównaniu do 10% w grupie placebo. Średnia zmiana LS (\pm SE) wyniosła odpowiednio $-6,7\pm 1,8$ i $14,4\pm 2,7$. Średnia zmiana LS (\pm SE) w szybkości chodu była równa $0,08\pm 0,02$ m/s w grupie leczonej patisyranem i $-0,24\pm 0,04$ m/s w grupie placebo. Średnia zmiana LS (\pm SE) dla wskaźnika mBMI wyniosła $-3,7\pm 9,6$ m/s w grupie patisyranu, a $-119,4\pm 14,5$ m/s w grupie placebo. Dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych różnica między badanymi grupami na korzyść patisyranu była widoczna już w pierwszych punktach czasowych oceny skuteczności (w 3 miesiącu dla wskaźnika mBMI i 9 miesiącu dla pozostałych).

Okolo 20% pacjentów, którzy przyjmowali patisyran, i 10% z grupy placebo doświadczyło łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z infuzją. Ogólna częstość występowania i rodzaj zdarzeń niepożądanych były podobne w obydwóch grupach.

Podsumowując, badanie fazy III APOLLO wykazało, że patisyran przynosi korzyści pacjentom z dziedziczną amyloidozą transtyretynową poprzez leczenie szerokiego zakresu objawów.

9 Ograniczenia

Do ograniczeń niniejszej analizy można zaliczyć małą liczbę włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu. Amyloidoza transtyretynowa jest zaliczana do chorób rzadkich, w związku z czym ograniczona populacja chorych oraz diagnostyka w zakresie wskazania dostarczają trudności w zebraniu grupy badanej, co może przekładać się na liczbę dostępnych publikacji. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące terapię wutrisyranem z placebo. Jest to badanie HELIOS-A obejmujące populację 164 pacjentów. Mimo odnalezienia tylko jednego badania oraz braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskano istotność statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności eksperymentalnej leku.

Głównym ograniczeniem analizy jest wysokie ryzyko błędu odnalezionego badania RCT – HELIOS-A, wynikające z braku zaślepienia badaczy i pacjentów oraz braku informacji o zaślepieniu oceny efektów. Należy jednak zauważyć, że różnice w dawkowaniu i drodze podania ocenianych w badaniu interwencji znacząco ograniczały możliwość zaślepienia: wutrisyran podawano podskórnie co 3 miesiące, natomiast patisyran był podawany dożylnie co 3 tygodnie.

Dodatkowym istotnym ograniczeniem analizy było wykorzystanie w badaniu HELIOS-A zewnętrznej grupy placebo z badania APOLLO zamiast bezpośredniego porównania wutrisyranu z placebo w ramach badania podwójnie zaślepionego. Zgodnie z wytycznymi ICH (ang. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), EMA i FDA porównanie z zewnętrzną grupą placebo jest uzasadnione w przypadku chorób, które występują w małych populacjach i, kiedy naturalny przebieg choroby jest dobrze poznany, co ma miejsce w przypadku dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej [EMA 2006, FDA 2016, ICH 2000]. Wykorzystanie zewnętrznej grupy placebo w projekcie badania zostało uzasadnione przez badaczy także względami etycznymi i możliwością uzyskania w ten sposób większej efektywności leczenia w badaniu HELIOS-A – wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali leczenie aktywne. Ponadto oczekiwano, że populacje w badaniach HELIOS-A i APOLLO będą podobne ze względu na podobieństwa kryteriów rekrutacji. W charakterystyce wyjściowej pacjentów w obu badaniach zaobserwowano pewne różnice, przy czym w grupie otrzymującej wutrisyran w badaniu HELIOS-A występował większy odsetek pacjentów z wynikami I lub II w skali PND i wynikiem <50 w skali NIS w porównaniu z zewnętrzną grupą otrzymującą placebo. Należy jednak podkreślić, że badacze dysponowali dostępem do danych na poziomie pacjenta z zewnętrznej grupy placebo, co pozwoliło zarejestrować i we właściwy sposób uwzględnić różnice w charakterystyce wyjściowej podczas analiz. Walidację przyjętego podejścia przeprowadzono za pomocą zaplanowanej wcześniej analizy wrażliwości PSA (ang. *propensity score analysis*) uwzględniającej zmienne bazowe obejmujące potencjalne różnice między dwiema badanymi populacjami.

Aktualnie nie są dostępne wyniki długoterminowych analiz skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu. Trwa faza przedłużona badania HELIOS-A, w której wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymania terapii wutrisyranem (NCT03759379).

Badanie było sponsorowane przez producentów leku, jednak fakt wykorzystywania w nim obiektywnych punktów końcowych powoduje, że wyniki należy uznać za wiarygodne.

Dodatkowo nie odnaleziono żadnego badania, które umożliwiłoby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej wutrisyranu w analizowanym wskazaniu, co wynika z niedawnej daty rejestracji leku – 15.09.2022.

10 Dyskusja

10.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego wutrisyranu w leczeniu pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I i II stadium zaawansowania.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo wutrisyranu oceniono na tle placebo. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.

Do dnia 11 września 2024 r. w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 2 publikacje, dotyczące jednego badania włączonego do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa – badania HELIOS-A. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny oraz 5 raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania wutrisyranu w leczeniu polineuropatii w przebiegu hATTR. Wynika to z faktu, iż jest on technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu. Na niską liczbę dostępnych publikacji wpływ ma także trudność w zebraniu grupy badanej spowodowana statusem choroby rzadkiej i ograniczoną diagnostyką w zakresie wskazania.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-A oceniono na wysokie. Do badania HELIOS-A zakwalifikowano łącznie 164 pacjentów, z czego 122 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej wutrisyran, zaś 42 – w grupie referencyjnej otrzymującej patisyran. Do badania włączono zewnętrzną kontrolną grupę placebo z badania APOLLO - randomizowanego badania klinicznego III fazy z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, które dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa stosowania patisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej z polineuropatią. Grupa ta liczyła 77 pacjentów. Wykorzystanie zewnętrznej grupy placebo w projekcie badania zostało uzasadnione przez badaczy możliwością uzyskania w ten sposób większej efektywności leczenia w badaniu HELIOS-A – wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali leczenie aktywne. Charakterystyka wyjściowa grupy leczonej wutrisyranem w badaniu HELIOS-A i grupy placebo z badania APOLLO była podobna. W sumie mężczyźni stanowili 64,6% grupy pacjentów. Mediana wieku (IQR) wynosiła 60 (18), a mediana czasu (IQR) od diagnozy hATTR 2,22 lat (4,15). 45,1% pacjentów miało wariant V30M genu *TTR*. W badaniu HELIOS-A uwzględniono pacjentów z 26 różnymi wariantami genu *TTR*. Większość pacjentów była wcześniej leczona stabilizatorami *TTR*, z czego 61,5% w grupie wutrisyranu. W badaniu HELIOS-A występował większy odsetek pacjentów z wynikami I lub II w skali PND i NIS<50 niż w zewnętrznej grupie placebo. Mimo to, obydwie populacje miały zbliżoną charakterystykę i były porównywalne klinicznie, co potwierdziła analiza wrażliwości uwzględniająca zmienne bazowe obejmujące potencjalne różnice między badanymi populacjami. Dodatkowo należy zauważyć, że wykorzystywanie w badaniach zewnętrznych grup kontrolnych jest obecnie coraz częściej stosowaną praktyką. W przypadku chorób rzadkich i

szybko postępujących pojawiają się trudności z włączeniem do badania dużej liczby uczestników, a wspomniane podejście pozwala zminimalizować ryzyko, że liczba włączonych pacjentów nie będzie wystarczająca do wiarygodnego określenia skuteczności badanych leków. FDA dopuszcza wykorzystywanie w badaniach danych pochodzących z zewnętrznych grup kontrolnych w przypadku chorób rzadkich, problemów etycznych dotyczących stosowania placebo, ciężkiego przebiegu choroby oraz wysokiego poziomu niezaspokojonych potrzeb medycznych.

W niniejszej analizie przeprowadzono porównanie terapii wutrisyranem z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej. W badaniu HELIOS-A wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania wutrisyranu i placebo analizowano w populacji mITT, określanej jako randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku.

10.2 Wyniki

W analizie skuteczności wutrisyran uzyskał istotną statystycznie przewagę nad placebo dla wszystkich punktów końcowych:

- Pierwszorzędowego:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania
- Drugorzędowych:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej:
 - w skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*) w 18-miesięcznym okresie badania;
 - w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN w 9- i 18-miesięcznym okresie badania;
 - w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy) w 9- i 18-miesięcznym okresie badania;
 - w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI w 9- i 18-miesięcznym okresie badania;
 - w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS w i 18-miesięcznym okresie badania.
 - w stanie zdrowia według skali EQ-VAS

Wutrisyran powodował znaczącą poprawę w zakresie zaburzeń neuropatii, jakości życia, szybkości chodu i stopnia niepełnosprawności. Ponadto, w przypadku neuropatii i jakości życia, poprawę w stosunku do stanu początkowego zaobserwowano u około połowy pacjentów leczonych wutrisyranem, co wskazuje na cofnięcie objawów chorobowych. Wyniki dla niektórych punktów w grupie wutrisyranu, takich jak 10-metrowy test marszowy i R-ODS, nie uległy poprawie w stosunku do wartości wyjściowej, tylko utrzymały się na podobnym poziomie lub uległy minimalnemu pogorszeniu w ciągu 18 miesięcy. Nadal świadczy to jednak o korzyści klinicznej wnioskowanej terapii, ponieważ zgodnie z oczekiwanym przebiegiem choroby, jakość życia i sprawność fizyczna pogarszają się znacznie w miarę upływu czasu, co

było także widoczne w zewnętrznej grupie placebo. Efekty leczenia wutrisyranem były zauważalne po 9 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Sugeruje to, że w tym przedziale czasowym wutrisyran może przynieść korzyści kliniczne pacjentom.

Korzystny efekt wutrisyranu w porównaniu do placebo na wynik w skali mNIS+7 i kwestionariuszu Norfolk-QOL-DN był zgodny między podgrupami wyodrębnionymi ze względu na wiek, płeć, rasę, region, wartość początkową NIS, wariant genu *TTR*, wcześniejsze stosowanie stabilizatorów TTR, stadium zaawansowania polineuropatii i włączenie do wcześniej zdefiniowanej populacji kardiologicznej. Pacjenci z niższą wartością początkową dla niepełnosprawności wywołanej polineuropatią, utrzymywali lepszy wynik w kwestionariuszu Norfolk QOL-DN, co podkreśla, że wczesne i skuteczne leczenie hATTR z polineuropatią jest kluczowe w zminimalizowaniu negatywnego wpływu choroby na jakość życia i sprawność fizyczną.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że wutrisyran jest ogólnie dobrze tolerowany i charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W grupie wutrisyranu odnotowano istotnie mniej:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia,
- zdarzeń prowadzących do przerwania terapii,
- zdarzeń prowadzących do wycofania pacjenta z badania
- przypadków biegunki.

Zdarzenia niepożądane występujące u więcej niż 10% pacjentów otrzymujących wutrisyran obejmowały upadek, ból kończyn, biegunkę, obrzęk obwodowy, infekcję dróg moczowych, ból stawów i zawroty głowy. Spośród nich tylko ból stawów występował istotnie częściej niż w grupie placebo.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że terapia wutrisyranem generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo, jednocześnie wysoka skuteczność eksperymentalna, wpływa na korzystną ocenę wutrisyranu w stosunku do placebo.

11 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- wutrisyran jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo w zakresie zmiany w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym oraz 18-miesięcznym okresie badania, zmiany w jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN w ciągu 9 i 18 miesięcy, zmiany wyniku podstawowego w 10-metrowym teście marszowym w 9-miesięcznym oraz 18-miesięcznym okresie badania, zmiany wyniku podstawowego mBMI w 9-miesięcznym oraz 18-miesięcznym okresie badania, zmiany wyniku podstawowego w skali R-ODS oraz zmiany stanu zdrowia według skali EQ-VAS.
- dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wutrisyranem a placebo. Ponadto wutrisyran uzyskał statystycznie istotnie lepsze wyniki w zakresie następujących zdarzeń: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia, zdarzenie prowadzące do przerwania terapii, zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania, biegunka.

Produkt leczniczy Amvuttra[®] jest przeznaczony dla osób cierpiących na dziedziczną amyloidozę transtyretynową z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania, w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest klinicznie wskazane. Podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu hATTR jest leczenie objawowe neuropatii i dysfunkcji autonomicznych oraz leczenie mające na celu modyfikację przebiegu choroby polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny. Obecnie w Polsce żadna z wymienionych form terapii nie jest refundowana. Wutrisyran ma potencjalną zaletę rzadszego stosowania w porównaniu z innymi zatwierdzonymi lekami wyciszającymi gen TTR oraz w odróżnieniu od nich nie wymaga premedykacji przed podaniem. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Objęcie refundacją terapii wutrisyranem stanowiłoby jedyną refundowaną formę leczenia hATTR z polineuropatią. Tym samym umożliwiłoby specjalistom zastosowanie ukierunkowanego na chorobę leczenia pacjentów i przyczyniłoby się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jego leczenia oraz poprawi komfort pacjenta oraz jego opiekunów.

12 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 21. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 11.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	vutrisiran	45
#2	MeSH descriptor: [vutrisiran] explode all trees	0
#3	Amvuttra	5
#4	N07XX18	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	45
#6	Amyloidoses, Familial	6,201
#7	Familial Amyloidoses	6,201
#8	Familial Amyloidosis	6,178
#9	Amyloidosis, Hereditary	7,321
#10	Amyloidoses, Hereditary	6,249
#11	Hereditary Amyloidoses	6,249
#12	Hereditary Amyloidosis	7,321
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7,351
#14	Transthyretin	13,239
#15	Transthyretin-related	1,658
#16	Transthyretin-mediated	137
#17	#14 OR #15 OR #16	13,239
#18	#13 AND #17	3,503
#19	hATTR	197
#20	ATTRv	417
#21	ATTRm	69
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	3,575
#23	#5 AND #22	29

Tab. 22. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 11.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	vutrisiran	216
#2	'vutrisiran' /exp	206
#3	Amvuttra	19
#4	N07XX18	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	216
#6	Amyloidoses, Familial	361

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#7	Familial Amyloidoses	361
#8	Familial Amyloidosis	7,267
#9	Amyloidosis, Hereditary	4,509
#10	Amyloidoses, Hereditary	246
#11	Hereditary Amyloidoses	246
#12	Hereditary Amyloidosis	4,509
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	10,088
#14	Transthyretin	20,735
#15	Transthyretin-related	607
#16	Transthyretin-mediated	295
#17	#14 OR #15 OR #16	20,735
#18	#13 AND #17	4,373
#19	hATTR	655
#20	ATTRv	608
#21	ATTRm	146
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	4,614
#23	#5 AND #22	104

Tab. 23. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library– przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 11.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	vutrisiran	34
#2	vutrisiran [MeSH]	0
#3	Amvuttra	0
#4	N07XX18	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	34
#6	Amyloidoses, Familial	3
#7	Familial Amyloidoses	3
#8	Familial Amyloidosis	193
#9	Amyloidosis, Hereditary	258
#10	Amyloidoses, Hereditary	1
#11	Hereditary Amyloidoses	1
#12	Hereditary Amyloidosis	258
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	354
#14	Transthyretin	547
#15	Transthyretin-related	5
#16	Transthyretin-mediated	121
#17	#14 OR #15 OR #16	547

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#18	#13 AND #17	270
#19	hATTR	149
#20	ATTRv	42
#21	ATTRm	11
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	297
#23	#5 AND #22	34

13 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

13.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (patrz Tab. 24 i Tab. 25).

Tab. 24. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Nie 2023	Nie T., Heo Y. A., Shirley M., Vutrisiran: A Review in Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis, <i>Drugs</i> , 83 (15): 1425-1432, 2023

Tab. 25. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2024 a	CADTH Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra) Indication: For the treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0801REC-Amvuttra%20Final.pdf
2	CADTH 2024 b	CADTH Reimbursement Review Vutrisiran (Amvuttra) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604452/pdf/Bookshelf_NBK604452.pdf
3	HAS 2022	AVIS SUR LES MÉDICAMENTS vutrisiran AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie Première évaluation Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20058_AMVUTTRA_PIC_INS_AvisDef_CT20058.pdf
4	IQWIG 2023	Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen https://www.iqwig.de/download/a22-114_vutrisiran_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
5	NICE 2023	Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID5074] Committee Papers National Institute for Health and Care Excellence 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/documents/committee-papers
6	Zorginstituut Nederland 2024	Advies - vergoed vutrisiran (Amvuttra®) voor de behandeling van een bepaalde vorm van amyloïdose https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/29/gvs-advies-vutrisiran-amvuttra

13.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Adams 2023	HELIOS-A	Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S. C., Sekijima, Y., Obici, L., Chen, C., Badri, P., Arum, S. M., Vest, J., & Polydefkis, M. (2023). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. <i>Amyloid</i> , 30(1), 1-9.
2	Obici 2023		Obici, L., Ajroud-Driss, S., Lin, K. P., Berk, J. L., Gillmore, J. D., Kale, P., Koike, H., Danese, D., Aldinc, E., Chen, C., Vest, J., & Adams, D. (2023). Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. <i>Neurol Ther</i> , 12(5), 1759-1775.

14 Aneks 3. Prace wykluczone

14.1 Opracowania wtórne

W trakcie przeglądu pełnych tekstów publikacji nie wykluczono żadnych opracowań wtórnych.

14.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 27).

Tab. 27. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Adams D., Tournev I.L., Taylor M.S., Coelho T., Plantebordeneuve V., Berk J.L., Gonzalez-duarte A., Gillmore J., Low S., Sekijima Y., Obici L., Blakesley R., Arum S., Shilling R., Vest J., Polydefkis M. Helios-a: 9-month results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretinmediated amyloidosis with polyneuropathy <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> 2021 26:SUPPL 1 (S26-)	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
2	Adams D., Tournev I., Taylor M., Coelho T., Planté-Bordeneuve V., Berk J., González-Duarte A., Gillmore J., Low S.-C., Sekijima Y., Obici L., Blakesley R., Arum S., Shilling R., Vest J., Polydefkis M. HELIOS-A: 9-month results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 2021 429 Supplement Article Number 117767	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
3	Adams D., Tournev I., Taylor M., Coelho T., Plante-Bordeneuve V., Berk J., Gonzalez-Duarte A., Gillmore J., Low S.-C., Sekijima Y., Obici L., Chen C., Badri P., Arum S., Vest J., Polydefkis M. HELIOS-A: Results from the Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy, <i>Neurology</i> , 98 (18 SUPPL): 2022.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
4	Ajrourd-Driss, S., Berk, J. L., Adams, D., Gillmore, J., Lin, K. P., Kale, P., Koike, H., Aldinc, E., Chen, C., Vest, J., & Obici, L. (2023). HELIOS-A: IMPACT OF VUTRISIRAN ON QUALITY OF LIFE AND FUNCTIONAL STATUS IN HEREDITARY TRANSTHYRETINMEDIATED AMYLOIDOSIS [Conference Abstract]. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> , 28, S40-S41.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
5	Aldinc E., Ticau S., Polydefkis M., Nienhuis H., Karam C., Ajroud-Driss S., Sekijima Y., Waddington-Cruz M., Barnes J., Nioi P. NfL Levels Significantly Decrease in Response to Treatment with Patisiran or Vutrisiran in Hattr Amyloidosis with Polyneuropathy <i>Annals of Neurology</i> 2022 92 Supplement 29 (S100-S101)	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
6	Algalarrondo, V., Obici, L., Okumura, T., Slama, M., Arum, S., Hale, C., Jay, P., Capocelli, K., & Gonzalez-Duarte, A. (2023). Effect of RNAi therapeutics patisiran and vutrisiran on orthostatic hypotension due to dysautonomia in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy [Conference Abstract]. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> , 15(1), 37.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
7	Fenu, S., Polydefkis, M., Birklein, F., Sekijima, Y., Pareyson, D., Waddington-Cruz, M., Danese, D., Capocelli, K., Merkel, M., Chen, C., Vest, J., & Adams, D. (2023). COMPARISON OF EFFICACY OUTCOMES WITH VUTRISIRAN VS. PATISIRAN IN HATTR AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY: POST-HOC ANALYSIS OF THE HELIOS-A STUDY [Conference Abstract]. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> , 28, S28.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
8	Garcia Pavia, P., Gillmore, J. D., Kale, P., Berk, J. L., Maurer, M. S., Conceição, I., Dicarli, M., Solomon, S., Chen, C., Arum, S., Vest, J., Grogan, M., & Hababou, C. (2023). HELIOS-A: 18-month exploratory cardiac results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [Conference Abstract]. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> , 15(1), 31-32.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
9	Koike, H., Ajroud-Driss, S., Berk, L. J., Adams, D., Gillmore, J., Lin, P. K., Kale, P., Aldinc, E., Chen, C., Vest, J., & Obici, L. (2023). HELIOS-A: IMPACT OF VUTRISIRAN ON QOL AND FUNCTIONAL STATUS IN HEREDITARY TRANSTHYRETIN-MEDIATED AMYLOIDOSIS [Conference Abstract]. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> , 28, S16.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
10	Luigetti, M., Aldnic, E., Ticau, S., Polydefkis, M., Nienhuis, H., Karam, C., Ajroud-Driss, S., Sekijima, Y., Waddington-Cruz, M., Barnes, J., & Nioi, P. (2023). NFL LEVELS SIGNIFICANTLY DECREASE IN RESPONSE TO TREATMENT WITH PATISIRAN OR VUTRISIRAN IN HATTR AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY [Conference Abstract]. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> , 28, S36.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
11	Mussinelli, R., Garcia-Pavia, P., D Gillmore, J., Kale, P., Berk, J. L., Maurer, M. S., Conceição, I., Dicarli, M., Solomon, S., Chen, C., Arum, S., Vest, J., & Grogan, M. (2022). HELIOS-A: 18-MONTH EXPLORATORY CARDIAC RESULTS FROM THE PHASE 3 STUDY OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH HEREDITARY TRANSTHYRETIN-MEDIATED AMYLOIDOSIS [Conference Abstract]. <i>European Heart Journal, Supplement</i> , 24, K232.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
12	Obici, L. P., Adams, D., Tournev, I., Taylor, M., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J., González-Duarte, A., Gillmore, J., Low, S., Sekijima, Y., Chen, C., Badri, P., Arum, S., Vest, J., & Polydefkis, M. (2022). HELIOS-A: STUDY OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH HATTR AMYLOIDOSIS [Conference Abstract]. <i>Neurological Sciences</i> , 43, S225.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
13	Obici, L., Polydefkis, M., Gonzalez-Duarte, A., Waddington-Cruz, M., Sekijima, Y., Gillmore, J. D., Yureneva, E., Badri, P., Chen, C., Sweetser, M., Vest, J., & Adams, D. (2023). HELIOS-A: 9-MONTH RESULTS FROM THE RANDOMIZED TREATMENT EXTENSION PERIOD OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH HEREDITARY TRANSTHYRETIN-MEDIATED AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY [Conference Abstract]. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> , 28, S40.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
14	Remiche, G., Adams, D., Taylor, M. S., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., Gonzales-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S. C., Sekijima, Y., Obici, L., Blakesley, R., Arum, S., Shilling, R., Vest, J., & Polydefkis, M. (2022). HELIOS-A: 9-month subgroup analyses and exploratory efficacy results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretinmediated amyloidosis with polyneuropathy [Conference Abstract]. <i>Acta Cardiologica</i> , 77, 14.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
15	Shilling, R., Karsten, V., Silliman, N., Chen, J., Li, W., & Vest, J. (2020). STUDY DESIGN AND RATIONALE OF HELIOS-B: A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH ATTR AMYLOIDOSIS WITH CARDIOMYOPATHY [Conference Abstract]. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 75(11), 3579.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
16	Slama, M. S., Obici, L., Okumura, T., Yureneva, E., Kwok, C., Jay, P., Capocelli, K., & Gonzalez-Duarte, A. (2022). Effect of RNAi therapeutics patisiran and vutrisiran on orthostatic hypotension due to dysautonomia in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy [Conference Abstract]. <i>Clinical Autonomic Research</i> , 32(5), 344.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
17	Euctr D. E., HELIOS-A: a Clinical Study to Assess the Effectiveness and Safety of an Investigational Drug, ALN-TTRSC02, in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis), https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002098-23-DE , 2018.	niewłaściwy typ publikacji – dane z bazy badań klinicznych
18	Nct, HELIOS-A: a Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis), https://clinicaltrials.gov/show/NCT03759379 , 2018.	niewłaściwy typ publikacji – dane z bazy badań klinicznych
19	Euctr S. I., A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003153-28-SI , 2019.	niewłaściwy typ publikacji – dane z bazy badań klinicznych
20	Nct, HELIOS-B: a Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04153149 , 2019.	niewłaściwy typ publikacji – dane z bazy badań klinicznych

15 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 28 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 28. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

16 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® (wutrisyran) [URPL].

16.1.1.1.1 EMA/EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Amwuttra® (wutrisyran) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Dane przedstawione są w formie raportów internetowych i dotyczą leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym.

Zgodnie z danymi do 31 października 2023 roku odnotowano ogółem 37 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Amwuttra®. Najwięcej poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13 przypadków). Wśród poważnych zdarzeń odnotowano także m.in.: zaburzenia serca (5 przypadków), urazy zatrucia i powikłania po zabiegach (6 przypadków), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (6 przypadków) oraz zaburzenia układu nerwowego (7 przypadków).

16.1.1.1.2 FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® [MedWatch].

16.1.1.1.3 DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® [DrugLib].

16.1.1.1.4 WHO/Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® [Uppsala Monitoring Centre].

17 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

17.1.1.1.1 Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

17.1.1.1.2 Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

17.1.1.1.3 Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

17.1.1.1.4 Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

17.1.1.1.5 Selektowne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

17.1.1.1.6 Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

18 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie¹; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

¹ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
 - wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
 - wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
- 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

18.1.1.1.1 Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

18.1.1.1.2 Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędów selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz

- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

18.1.1.1.3 Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

18.1.1.1.4 Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub

- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

19 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych

19.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELIOS-A (por. Tab. 29).

Tab. 29. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELIOS-A .

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
HELIOS-A	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mężczyzna lub kobieta w wieku od 18 do 85 lat (włącznie);• Zdiagnozowana dziedziczna amyloidoza (hATTR) z udokumentowaną mutacją genu dla transtyretyny (TTR) i neuropatią;• Wynik w skali oceny niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. <i>Neuropathy Impairment Score</i>, NIS) wynoszący 5-130;• Wynik w zakresie niepełnosprawności powiązanej z polineuropatią (ang. <i>polyneuropathy disability</i>, PND) \leq IIIb;• Indeks stanu sprawności Karnofsky'ego (KPS) \geq 60%• Odpowiednia czynność wątroby i nerek <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wcześniejsza transplantacja wątroby lub prawdopodobieństwo transplantacji wątroby w trakcie 18-miesięcznego okresu badania;• Występowanie innych niż hATTR postaci amyloidozy;• Klasa > 2 w klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA);• Klinicznie istotne nieprawidłowości w testach czynności wątroby;• Rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV);• Wcześniejsze leczenie wyciszające geny;• Stwierdzone dodatkowe przyczyny neuropatii inne niż hATTR. <p>Wcześniejsze stosowanie stabilizatorów TTR było dozwolone, pod warunkiem ukończenia przez pacjentów okresu wymywania (14 dni w przypadku tafamidisu; 3 dni w przypadku diflunisalu) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</p>

hATTR – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis*); KPS – Indeks stanu sprawności Karnofsky'ego (ang. *Karnofsky Performance Scale*); NIS – niepełnosprawność powiązana z neuropatią (ang. *Neuropathy Impairment Score*); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association; PND – niepełnosprawność powiązana z polineuropatią (ang. *polyneuropathy disability*)

19.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania HELIOS-A (por. Tab. 30).

Tab. 30. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania HELIOS-A.

Charakterystyka	Badanie			
	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Wutrisyran (N=122)	Patisyran (N=42)	Łącznie (N=164)
Mediana wieku, lata (IQR)	63 (15)	60 (20)	60 (12)	60 (18)
Mężczyźni, n (%)	58 (75,3)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)
Rasa, n (%)				
• Biała/Kaukaska	50 (64,9)	86 (70,5)	29 (69,0)	115 (70,1)
• Azjatycka	25 (32,5)	21 (17,2)	8 (19,0)	29 (17,7)
• Czarna/Afroamerykańska	1 (1,3)	4 (3,3)	4 (9,5)	8 (4,9)
• Inna*	1 (1,3)	11 (9,0)	1 (2,4)	12 (7,3)
Mediana czasu od diagnozy amyloidozy ATTRv, lata (IQR)	1,41 (3,04)	1,94 (4,34)	2,39 (3,01)	2,22 (4,15)
Genotyp TTR, n (%)				
• V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	20 (47,6)	74 (45,1)
○ V30M, choroba o wczesnym początku (<50 lat)	10 (13,0)	25 (20,5)	8 (19,0)	33 (20,1)
• Inny niż V30M †	37 (48,1)	68 (55,7)	22 (52,4)	90 (54,9)
Wcześniejsze użycie stabilizatorów TTR, n (%)	41 (53,2)	75 (61,5)	33 (78,6)	108 (65,9)
• Tafamidis	27 (35,1)	53 (43,4)	25 (59,5)	78 (47,6)
• Diflunisal	14 (18,2)	22 (18,0)	8 (19,0)	30 (18,3)
Wynik w skali NIS, n (%)				

Charakterystyka	Badanie			
	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Wutrisyran (N=122)	Patisyran (N=42)	Łącznie (N=164)
• <50	35 (45,5)	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)
• ≥50-<100	33 (42,9)	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)
• ≥100	9 (11,7)	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)
Wynik w skali PND, n (%)‡				
• I	20 (26,0)	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)
• II	23 (29,9)	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)
• IIIA	22 (28,6)	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)
• IIIB	11 (14,3)	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)
NT-proBNP,§ n (%)				
• 3000 ng/L	66 (85,7)	112 (91,8)	37 (88,1)	149 (90,9)
• >3000 ng/L	9 (11,7)	10 (8,2)	5 (11,9)	15 (9,1)
Subpopulacja z zajęciem serca, n (%)	36 (46,8)	40 (32,8)	14 (33,3)	54 (32,9)

ATTRv – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); mITT – zmodyfikowana populacja zaplanowana do leczenia (mITT, ang. *modified intention to treat*), randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku; ci sami pacjenci co w populacji bezpieczeństwa; NT-proBNP – peptyd natriuretyczny; PND – niepełnosprawność polineuropatyczna (ang. *polyneuropathy disability*); TTR: transtyretyna.

*dotyczy m.in pacjentów więcej niż jednej rasy

† W badaniu HELIOS-A Genotyp TTR „inny niż V30M” reprezentuje 25 różnych mutacji TTR

‡ Wynik PND I: brak problemów z chodem, zaburzenia czucia; II: problemy z chodzeniem, ale możliwe poruszanie się bez laski i kuli; IIIA: chodzenie o lasce lub kuli; IIIB: chodzenie o dwóch laskach lub kulach; u 1 pacjenta (1,3%) w grupie placebo APOLLO odnotowano wynik IV w skali PND zdefiniowany jako poruszanie się na wózku inwalidzkim lub brak możliwości wstania z łóżka.

§ Brak wyników dla NT-proBNP u 2 pacjentów w grupie placebo z badania APOLLO

|| Subpopulację z zajęciem serca zdefiniowano jako pacjentów z populacji mITT, u których wcześniej występowały objawy amyloidozy serca (wyjściowa grubość ściany lewej komory 1,3 cm i brak choroby zastawki aortalnej i nadciśnienia w wywiadzie).

19.3 Ekspozycja na leczenie

W Tab. 31 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HELIOS-A i APOLLO.

Tab. 31. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HELIOS-A i APOLLO.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
HELIOS-A	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy leczonej wutrisyranem w dawce 25 mg podawanym podskórnie co 3 miesiące lub do grupy referencyjnej leczonej patisyranem w dawce 0,3 mg/kg masy ciała podawanym dożylnie co 3 tygodnie, przez 18 miesięcy. Po okresie leczenia z uwzględnieniem randomizacji wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania terapii wutrisyranem w fazie przedłużonej leczenia prowadzonej metodą otwartej próby. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy patisyranu otrzymali premedykację na około 60 minut przed każdą infuzją, aby zminimalizować ryzyko reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRR). Premedykacja obejmowała wlew dożylny (IV) kortykosteroidu (10 mg deksametazonu lub jego odpowiednik), paracetamol w dawce 500 mg doustnie i dożylnie podanie blokerów H1/H2. Pacjenci otrzymujący wutrisyran nie wymagali premedykacji. Wszystkich pacjentów poinformowano, aby przyjmowali zalecaną dzienną dawkę witaminy A.</p> <p>Stosowanie dodatkowych terapii wspomagających było odnotowywane zgodnie z harmonogramem ocen. Raportowanie obejmowało wszystkie leki na receptę, preparaty ziołowe, leki dostępne bez recepty, witaminy i minerały.</p> <p>Pacjenci stosujący NLPZ okresowo lub przewlekłe, musieli wykazywać tolerancję bez wcześniejszych skutków ubocznych (np. dolegliwości żołądkowych lub krwawienia).</p> <p>Dozwolone były standardowe witaminy (w tym suplementacja witaminy A) i leki stosowane miejscowo. Steroidów stosowanych miejscowo nie wolno było jednak stosować w pobliżu miejsca (miejsca) wstrzyknięcia, chyba że było to wskazane ze względów medycznych.</p> <p>Do leków zabronionych w trakcie badania należały inotersen, tafamidis, diflunisal i doksycyklina/TUDCA (w przypadku wcześniejszego przyjmowania któregośkolwiek z tych leków musiał upłynąć odpowiedni okres wyptukiwania leków przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego). Stosowanie patisyranu-LNP poza określonym w protokole dawkowania również było zabronione. Żaden środek badawczy inny niż wutrisyran nie był dozwolony w trakcie badania.</p> <p>W przypadku innych dozwolonych leków podawanych podskórnie nie należało podawać ich w tym samym miejscu wstrzyknięcia, co lek badany, przez 2 tygodnie po ostatniej dawce leku badanego. Wszelkie leki wspomagające, które były wymagane dla dobra pacjenta, mogły być podawane przez badacza. Badacz był odpowiedzialny za odnotowanie szczegółów dotyczących leku.</p>	18 miesięcy

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
APOLLO	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej patisyran (0,3 mg na kilogram masy ciała) lub placebo dożylnie przez około 80 minut, raz na 3 tygodnie przez 18 miesięcy.</p> <p>Podczas uczestnictwa w badaniu stosowanie następujących leków było zabronione (z wyłączeniem pacjentów, u których choroba postępowała szybko i którzy zaprzestali stosowania leku badanego po 9-miesięcznej ocenie skuteczności):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakikolwiek środek badawczy inny niż patisyran; • Tafamidis (dozwolone stosowanie przed badaniem przesiewowym); • Diflunisal (dozwolone stosowanie przed badaniem przesiewowym); • Doksycyklina/TUDCA (dozwolone stosowanie przed badaniem przesiewowym); • Kortykosteroidy inne niż te podawane jako premedykacja przed podaniem patisyranu, te stosowane w leczeniu reakcji na wlew bądź miejscowe lub wziewne kortykosteroidy. W przypadku pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi (np. astmą, reumatoidalnym zapaleniem stawów itp.) ogólnoustrojowo podawane steroidy mogły być dozwolone pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> 1) dawka prednizonu lub równoważnika wynosiła <20 mg/dobę w przypadku przewlekłego podawania lub 2) w przypadku dawek ≥ 20 mg/dobę podawanie było ograniczone do nie więcej niż 5 kolejnych dni. <p>Leki i terapie inne niż te określone powyżej, w tym opieka paliatywna i wspomagająca zatwierdzona przez badacza w przypadku objawów związanych z chorobą, były dozwolone w trakcie badania.</p> <p>Badacze mieli obowiązek oceny preparatów dostępnych bez recepty (OTC) i/lub preparatów ziołowych przyjmowanych przez pacjentów, aby upewnić się, że nie mają one potencjalnego wpływu na przebieg choroby.</p>	18 miesięcy

19.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach HELIOS-A i APOLLO przedstawiono poniżej (por. Tab. 32, Tab. 33).

Tab. 32. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania HELIOS-A

Grupa	Populacja mITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyna nieukończenia badania, n (%)				
			Zdarzenie niepożądane	Śmierć		Decyzja lekarza	Inne
				Spowodowana CO-VID-19	Inna przyczyna		
HELIOS-A							
wutrisyran	122	5 (4,10%)	1 (0,82%)	1 (0,82%)	1 (0,82%)	1 (0,82%)	1 (0,82%)
patisyran	42	4 (9,52%)	1 (2,38%)	1 (2,38%)	2 (4,76%)	0	0

mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku (ang. *modified intention-to-treat*); N – populacja badana; n – liczba zdarzeń.

Tab. 33 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania APOLLO

Grupa	Populacja mITT, N	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyna nieukończenia badania, n (%)						Wycofanie z badania, n (%)
			Zdarzenie niepożądane	Śmierć	Postęp choroby	Decyzja lekarza	Pacjent naruszył protokół	Pacjent wycofał się	
APOLLO									
patisyran	148	11 (7%)	3 (2%)	5 (3%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	10 (7%)
placebo	77	29 (38%)	7 (9%)	4 (5%)	4 (5%)	2 (3%)	0	12 (16%)	22 (29%)

mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku (ang. *modified intention-to-treat*); N – populacja badana; n – liczba zdarzeń

19.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
HELIOS-A	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none">zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali niepełnosprawności powiązanej z neuropatią mNIS+7 (ang. <i>modified Neuropathy Impairment Score</i>) w 9-miesięcznym okresie badania <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania;zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DNzmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 10-metrowym teście marszowym (10-MWT, ang. <i>10 meter walk test</i>);zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMIzmiana w stosunku do wartości wyjściowej w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS.

mBMI – zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*); QOL-DN – jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*); R-ODS – Skala Ogólnej Niepełnosprawności (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*)

19.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 35 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania HELIOS-A.

Tab. 35. Randomizacja i zaślepienie badania HELIOS-A

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
HELIOS-A	Po potwierdzeniu, że pacjent spełnił wszystkie kryteria włączenia oraz nie spełnił żadnego z kryteriów wykluczenia, badacze kontaktowali się z interaktywnym systemem odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response System, IRS</i>) w celu randomizacji pacjentów w stosunku 3:1 do grupy leczonej wutrisyranem lub patisyranem. Randomizację stratyfikowano według genotypu transtyretyny (TTR) (genotyp V30M vs. genotypy inne niż V30M) i początkowej skali zaburzeń neuropatii (NIS) (<50 vs ≥50). Po podpisaniu formularza świadomej zgody IRS przydzielił pacjentom numery identyfikacyjne. Każdy pacjent został jednoznacznie zidentyfikowany w badaniu na podstawie kombinacji numeru ośrodka i numeru identyfikacyjnego pacjenta.	Badanie HELIOS-A nie było zaślepienie

19.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 36 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania HELIOS-A.

Tab. 36. Hipoteza zerowa i typ analizy badania HELIOS-A

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
HELIOS-A	Badanie miało na celu potwierdzenie przewagi wutrisyranu nad placebo w zakresie skuteczności (analiza typu superiority)	Analiza miała na celu potwierdzenie przewagi wutrisyranu nad zewnętrzną grupą placebo m.in. w zakresie poprawy wyników w skalach mNIS+7 (pierwszorzędowy punkt końcowy) i Norfolk QOL-DN (drugorzędowy punkt końcowy) w 9. miesiącu badania. W tym celu wybrano próbę liczącą około 160 pacjentów (randomizowanych w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej wutrisyran lub patisyran), ponieważ założono, że zapewnia ona > 90% mocy testu, przy zastosowaniu dwustronnego testu t o poziomie istotności 0,05. W przypadku zmiany mNIS+7 w porównaniu z wartością wyjściową w 9. miesiącu założenie to oparto na średniej zmianie o 0 punktów w przypadku wutrisyranu w porównaniu z obserwowaną średnią (odchylenie standardowe [SD]) zmianą wynoszącą 15 (17) punktów w zewnętrznej grupie placebo. W przypadku zmiany całkowitego wyniku Norfolk QOL-DN w porównaniu z wartością wyjściową w 9. miesiącu założenie to oparto na średniej zmianie o -4 punkty dla wutrisyranu w porównaniu z obserwowaną średnią (SD) zmianą wynoszącą 11,5 (19,2) punktów w zewnętrznej grupie placebo.

19.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 37 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HELIOS-A.

Tab. 37. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HELIOS-A

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
HELIOS-A		<p>W celu oceny odporności analizy pierwotnej na wpływ braku danych przeprowadzono analizę wrażliwości przy użyciu podejścia PMM. PMM przeprowadzono w 9. i 18. miesiącu przy użyciu zmodyfikowanej metody AN-COVA/wielokrotnej imputacji, w oparciu o założenia, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, których dane zostały utracone z powodu COVID-19, których dane zostały ocenzone z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z COVID-19 przed 9 miesiącem (lub 18 miesiącem) lub osoby, które zmarły z powodu Covid-19, dane zostały utracone w sposób losowy; • u pacjentów leczonych placebo, których dane zostały utracone bez powiązania z COVID-19 i którzy żyli przed 9. miesiącem (lub 18. miesiącem) badania, uznano, że dane zostały utracone w sposób losowy • u pacjentów leczonych wutrisyranem, których dane zostały utracone bez powiązania z COVID-19,

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		<p>którzy żyli przed 9. miesiącem (lub 18. miesiącem) i którzy byli w trakcie leczenia, uznano, że dane zostały utracone w sposób losowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom leczonym wutrisiranem, których dane zostały utracone bez powiązania z COVID-19, którzy żyli przed 9. miesiącem (lub 18. miesiącem) badania i którzy przegrali leczenie, przypisano dane na podstawie danych pacjentów otrzymujących placebo; • pacjentom, których dane zostały utracone i zmarli przed 9. miesiącem (lub 18. miesiącem) z przyczyn niezwiązanych z COVID-19, przypisano brakujące dane poprzez pobranie losowych danych spośród najmniej korzystnych 10% wyników dotyczących zmiany w porównaniu z wartością wyjściową wśród pacjentów leczonych wutrisiranem i placebo w miesiącu 9 (lub miesiącu 18).

20Aneks 9. Skala mNIS+7

Skala mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*), opierająca się na skali NIS+7, powstała specjalnie w celu wykrywania postępu polineuropatii w badaniach klinicznych nad dziedziczną amyloidozą transtyretynową. Umożliwia ocenę szerokiego zakresu zaburzeń neurologicznych, od łagodnych do ciężkich. Na wynik w skali mNIS+7 składa się ocena siły/osłabienia motorycznego, czucia, odruchów, przewodnictwa nerwowego i podciśnienia ortostatycznego. Wyniki przyjmują wartości od 0 do 304 - im wyższy wynik, tym większe upośledzenie [Dyck 2019]. Kryteria oceny, klasyfikacji i punktacji w skali mNIS+7 przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38 Ocena, klasyfikacja i punktacja w skali mNIS+7 [Dyck 2019].

Parametr	Ocena	Klasyfikacja	Punktacja
Oslabienie mięśni	Oceniane w 24 grupach mięśni (obydwie strony)	<i>Oceniane przez badacza</i> 0: norma 1: 25% osłabienia 2: 50% osłabienia 3: 75% osłabienia 3.25: może poruszać się wbrew grawitacji 3.50: może poruszać się po wyeliminowaniu grawitacji 3.75: można wyczuć lub zobaczyć skurcz mięśni, ale nie widać ruchu 4: paraliż	Punkty 0-192
Odruchy	Oceniane w 5 grupach mięśni (obydwie strony)	<i>Oceniane przez badacza</i> 0: norma 1: obniżone 2: nieobecne	Punkty 0-20
Czucie	S ST QST Oceniane w do 10 miejsc (tylko lewa strona)	<i>Porównywane do RV^{a, b}</i> 0: norma 10: łagodnie obniżone 20: bardzo obniżone	Punkty 0-80
Badania przewodnictwa nerwowego	Ocena 5 nerwów: łokciowy nerw ruchowy piszczelowy nerw ruchowy strzałkowy nerw ruchowy łokciowy nerw czuciowy łydkowy nerw czuciowy	<i>Porównywane do RV^{a, b}</i> 0: norma 10: łagodnie obniżone 20: bardzo obniżone	Punkty 0-10
Autonomiczny	Hipotonia ortostatyczna	<i>Porównywane do RV^{a, b}</i> 0: norma 10: łagodnie obniżone 20: bardzo obniżone	Punkty 0-2
Suma			304

RV - wartość referencyjna (ang. *reference value*), S ST QST - ang. *smart somatotopic quantitative sensation testing*

^aRV ze zdrowej populacji badanej i dopasowany pod względem wieku

^bNormalny <95. percentyl, łagodnie obniżone ≥95. do <99. percentyl, bardzo obniżone ≥99. Percentyl

21 Aneks 10. Ocena jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN

Kwestionariusz Norflok QOL-DN (ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire*) umożliwia ocenę jakości życia w przebiegu polineuropatii cukrzycowej. Zasadność jego użycia w ocenie ciężkości choroby pokazano także dla dziedzicznej amyloidozy z polineuropatią [Vinik 2014]. Kwestionariusz Norfolk QOL-DN, wypełniany przez pacjenta, zawiera domeny związane z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawami i codziennymi czynnościami życiowym. Wyniki przyjmują wartości od -4 do -136, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Poniżej przedstawiono listę skróconych pytań, które pojawiają się w kwestionariuszu Norfolk QOL-DN [Vinik 2005]:

Objawy w ostatnich 4 tygodniach (oceniane dla 4 części ciała: stóp, nóg, dłoni, rąk):

1. Drętwienie
2. Mrowienie, uczucie szczypania, klucia
3. Naelektryzowanie
4. Nietypowe doznania
5. Powierzchnowy ból
6. Przenikający ból
7. Słabość

Czas trwania i natura objawów

8. Czas trwania objawów?
9. Te same objawy po prawej i lewej stronie?
10. Nasilenie objawów w nocy?
11. Ile leków było użytych dla załagodzenia tych objawów?

Diagnoza/wystąpienie komplikacji

12. Poinformowanie o wystąpieniu neuropatii?
13. Wrzody na stopach?
14. Gangrena?
15. Amputowane palce lub stopy?

Czynności życia codziennego w ostatnich 4 tygodniach

16. Czy ból nie pozwalał spać w nocy?
17. Przewlekła bólowa na dotyk?
18. Niemożność odczucia oparzenia lub zranienia ciała?
19. Objawy powstrzymujące od zwykłych aktywności?
20. Niemożność wykonania delikatnych ruchów palcami?

21. Niestabilność w staniu na nogach?
22. Trudności w stawaniu z krzesła?
23. Trudności w schodzeniu ze schodów?
24. Niezdolność do czucia stóp podczas chodzenia?
25. Niezdolność do czucia ciepłej/zimnej wody dłońmi?
26. Niezdolność do czucia ciepłej/zimnej wody stopami?
27. Wymioty po posiłku (niespowodowane chorobą)?
28. Biegunka i/lub utrata kontroli jelit?
29. Mimowolne oddawanie moczu podczas śmiania lub kaszlenia?
30. (tylko mężczyźni) Problemy z erekcją?
31. (tylko kobiety) Problemy z suchością pochwy?
32. Podciśnienie ortostatyczne?
33. Trudności w braniu kąpieli/prysznic?
34. Trudności w ubieraniu?
35. Trudności w chodzeniu?
36. Trudności w siadaniu na i wstawaniu z toalety?
37. Trudności w posługiwaniu się przyborami do jedzenia?

Ogólny stan zdrowia w ciągu ostatnich 4 tygodni

38. Skrócony czas spędzony na pracy/innych czynnościach?
39. Mniej osiągnięto?
40. Ograniczony rodzaj pracy/czynności, które mogłyby zostać wykonane?
41. Trudności w wykonywaniu pracy/innych czynności?
42. Ogólny stan zdrowia teraz?
43. Ogólny stan zdrowia w porównaniu do trzech miesięcy temu?
44. Zakłócenie normalnego funkcjonowania społecznego przez zdrowie fizyczne?
45. Normalna praca utrudniona przez ból?
46. Normalna praca utrudniona przez osłabienie lub chwiejność?
47. Ile różnych leków użyto w celu załagodzenia bólu?

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	10
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	14
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA).	26

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	16
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.	17
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.	27
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 13.09.2023 r.	27
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.	29
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-A.	30
Tab. 8. Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania	34
Tab. 9. Zmiana w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania.	35
Tab. 10. Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania	35
Tab. 11. Zmiana w skali mNIS+7 w 18-miesięcznym okresie badania.	36
Tab. 12. Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę jakości życia według kwestionariusza Norfolk-QOL-DN	36
Tab. 13. Zmiana w jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN	37
Tab. 14. Zmiana wyniku podstawowego w 10-metrowym teście marszowym	38
Tab. 15. Zmiana wyniku podstawowego mBMI	38
Tab. 16. Zmiana wyniku podstawowego w skali R-ODS	39
Tab. 17. Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w samoocenie ogólnego stanu zdrowia mierzonego metodą EQ-VAS.	39
Tab. 18. Zmiana stanu zdrowia mierzonego metodą EQ-VAS	40
Tab. 19. Podsumowanie najmniejszej i największej redukcji poziomu TTR w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej	41
Tab. 20. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa wutrisyranu w porównaniu z placebo w zewnętrznej grupie kontrolnej (APOLLO).	42
Tab. 21. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 11.09.2024 r.	51
Tab. 22. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 11.09.2024 r.	51
Tab. 23. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 11.09.2024 r.	52
Tab. 24. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	54
Tab. 25. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania.	54
Tab. 26. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.	55

Tab. 27. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.....	56
Tab. 28. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	59
Tab. 29. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELIOS-A	69
Tab. 30. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania HELIOS-A.	70
Tab. 31. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HELIOS-A i APOLLO.	72
Tab. 32. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania HELIOS-A	74
Tab. 33 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania APOLLO	74
Tab. 34. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	75
Tab. 35. Randomizacja i zaślepienie badania HELIOS-A.....	75
Tab. 36. Hipoteza zerowa i typ analizy badania HELIOS-A.....	76
Tab. 37. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HELIOS-A.....	76
Tab. 38 Ocena, klasyfikacja i punktacja w skali mNIS+7 [Dyck 2019].	78

Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Amvuttra® 2023** Kamińska E., Jakubczyk M., Niewada M. Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. 2023.
- ChPL Amvuttra** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amvuttra®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ca-bometyx-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2023.11.15.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3 [updated 2022]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 2023.11.15.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 2023.10.31.
- Dyck 2019** Dyck, P. James B., et al. "Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: from NIS to mNIS+ 7." *Journal of the neurological sciences* 405 (2019): 116424.
- EMA 2016** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on Clinical Trials in Small Populations.2006.
- EMA 2022** European Medicine Agency Assessment report Amvuttra International non-proprietary name: vutrisiran Procedure No. EMEA/H/C/005852/0000 21.07.2022
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 2023.10.31.
- FDA 2016** Food and Drug Administration (FDA). Proposed FDA Work Plan for 21st Century Cures Act Innovation Account Activities.2016.
- ICH 2000** International Conference on Harmonization (ICH). Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials-E10.2000.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>, ostatni dostęp: 2023.10.31.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 2023.10.31.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 2023.10.31.
- Vinik 2005** Vinik, Etta J., et al. "The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy." *Diabetes technology & therapeutics* 7.3 (2005): 497-508.

Vinik 2014

Vinik, Etta J., et al. "Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy." *Journal of the Peripheral Nervous System* 19.2 (2014): 104-114.